

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 06

TUMEURS NEUROENDOCRINES DE LA VESSIE :
A PROPOS DE CINQ CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 05 Janvier 2018

PAR

Mr. Mohammed KHALIPHA
Né le 25 Octobre 1991 à Amsterdam

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Neuroendocrine – Cancer – Vessie – Traitement – Pronostic.

JURY

M. L. BENSLIMANE
Professeur d'Urologie

PRESIDENT

M. Y. NOUINI
Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

M. A. IKEN
Professeur d'Urologie

M. H. ERRIHANI
Professeur d'Oncologie Médicale

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*

Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique



EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généco-logie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généco-logie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg



Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

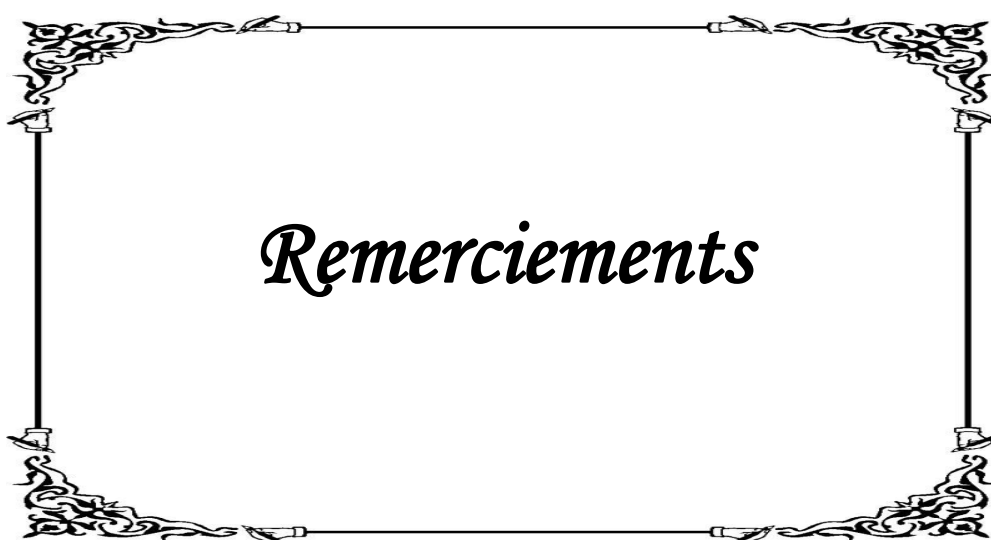
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

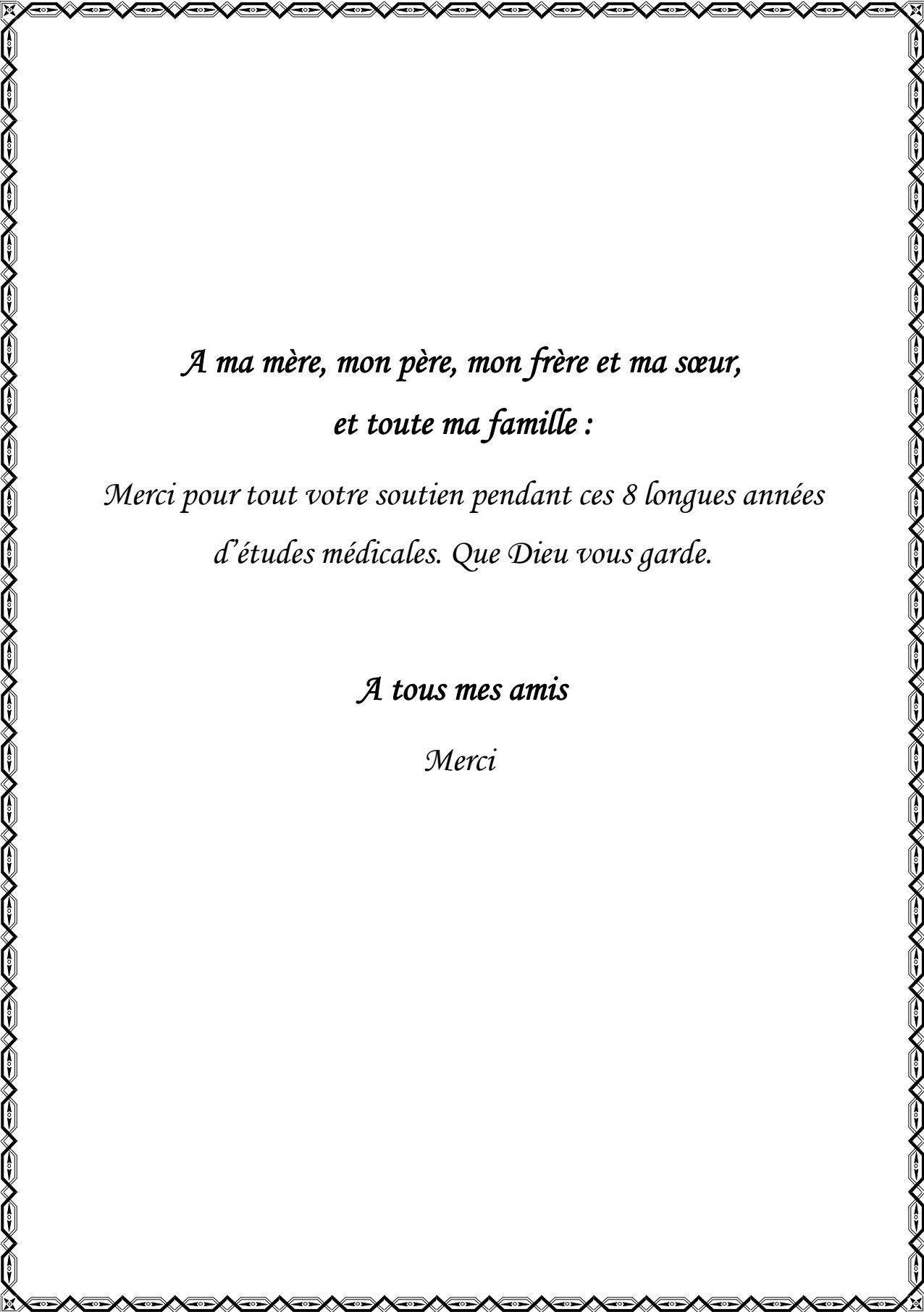
*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ وَالصَّلٰةِ وَالسَّلَامِ عَلٰی اَشْرَفِ الْمُرْسَلِیْنَ

*Je remercie Dieu tout Puissant
pour tout ce que j'étais, ce que je suis, et ce que je serai.*

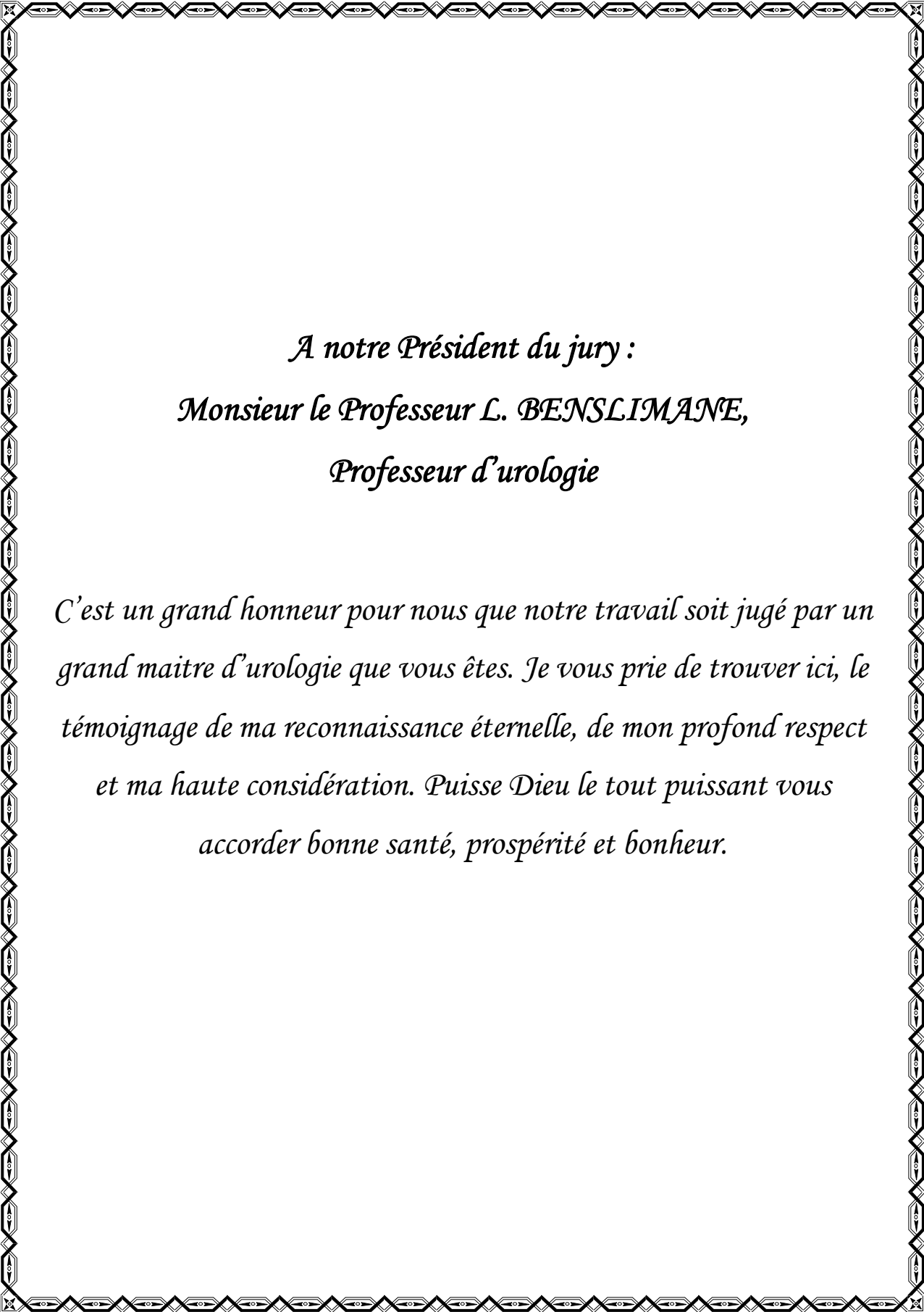


*A ma mère, mon père, mon frère et ma sœur,
et toute ma famille :*

*Merci pour tout votre soutien pendant ces 8 longues années
d'études médicales. Que Dieu vous garde.*

A tous mes amis

Merci

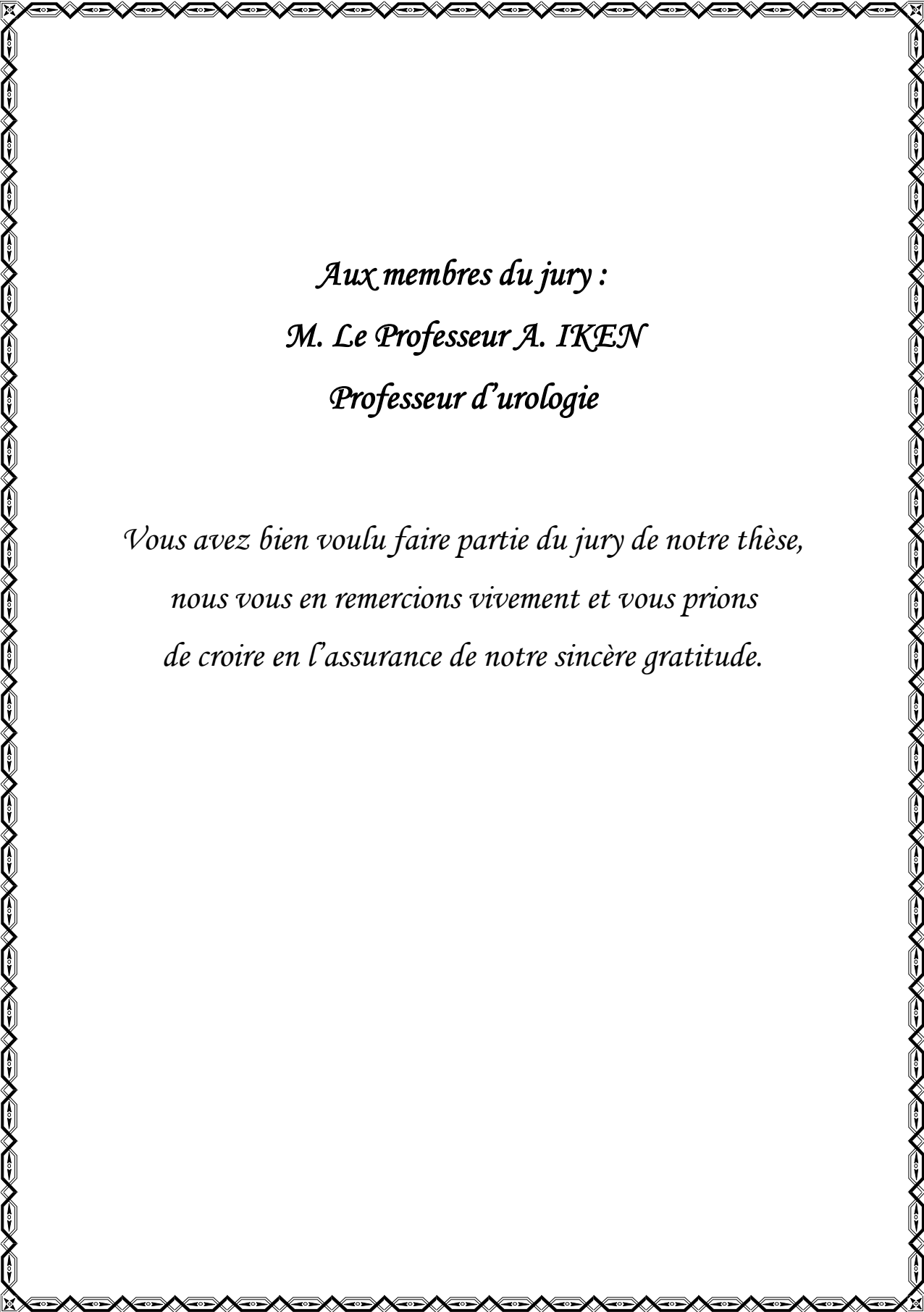


A notre Président du jury :
Monsieur le Professeur L. BENSLIMANE,
Professeur d'urologie

C'est un grand honneur pour nous que notre travail soit jugé par un grand maître d'urologie que vous êtes. Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

Au Rapporteur de la thèse :
Monsieur le Professeur Y. NOUINI,
Professeur d'urologie

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail. Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien. Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.



Aux membres du jury :
M. Le Professeur A. IKEN
Professeur d'urologie

*Vous avez bien voulu faire partie du jury de notre thèse,
nous vous en remercions vivement et vous prions
de croire en l'assurance de notre sincère gratitude.*

Aux membres du jury :

M. Le Professeur H. ERRIHANI

Professeur d'oncologie médicale

Je vous remercie du grand honneur que vous nous fait en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande considération. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

Remerciements particuliers :

Pour tous les professeurs qui m'ont marqué pendant mon cursus :

- *M. Le Professeur M. Mouhaoui : Professeur en réanimation à la faculté de médecine et de pharmacie de CASABLANCA*
- *M. Le Professeur Chaari : Service de médecine interne HMVI*
- *M. Le Professeur Mikdam : Service d'hématologie clinique HMVI*
- *M. Le Professeur Amer : Service d'urologie HMVI*
- *M. Le Professeur Boumediane : Service de radiologie HMVI*
- *M. Le Professeur Ennouali : Service de radiologie HMVI*
- *M. Le Professeur Hijri : Service de réanimation chirurgicale HIS*
- *M Le Professeur Aalilou : Service de réanimation chirurgicale HIS*
- *M le Professeur Mahraoui : Service de pneumo-allergologie et infectiologie pédiatrique HÉR*
- *M Le Docteur Assermouh : Service de pneumo-allergologie et infectiologie pédiatrique HÉR*

ABREVIATIONS

ACTH	: Adréno Cortico Trophic Hormone
ADN	: Acide Désoxyribo Nucléaire
APUD	: Amine Precursor Uptake and Subsequent decarboxylation
ARN	: Acide Ribo Nucléaire
CDDP	: Cisplatine
CHT	: Chimiothérapie
CK7	: Cytokeratin 7
CNE GC	: Carcinome Neuro-endocrine à Grandes Cellules
CNE PC	: Carcinome Neuro-endocrine à Petites Cellules
CNE	: Carcinome Neuro-Endocrine
CPT	: Cystoprostatéctomie Totale
CU	: Carcinome Urothélial
EC	: Cellules entérochromaffines
GH-RH	: Growth Hormon Releasing Hormon
IHC	: Immunohistochimie
IR	: Insuffisance Rénale
LCA	: Antigène leucocytaire commun
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine
M-VAC	: Méthotrexate, cisplatine, doxorubicine et vinblastine
N-CAM	: Neural Cell Adhesion Molecule
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
NK	: Natural Killer

NSE	: Neurone Specific Enolase
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PA	: Paquet-année
PGP 9.5	: Protein gene product 9.5
PSA	: Prostate spécifique antigène
RAU	: Rétention aigue des urines
RTUV	: Résection Trans Urétrale de Vessie
RxT	: Radiothérapie
SCC	: Carcinome à petites cellules
SCC-NE	: Carcinome à petite cellules avec différenciation neuroendocrine
TCC	: Carcinome urothélial
TDM-TAP	: Tomodensitométrie Thoraco Abdomino Pelvienne
TNE	: Tumeur Neuro-endocrine
TVIM	: Tumeur de Vessie Infiltrant les Muscle
TVNIM	: Tumeur de Vessie non Infiltrant les Muscle
VP16	: Etoposide



Liste des illustrations

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : TDM abdominale, coupe transversale montrant :	9
Figure 2 : TDM pelvienne, coupe frontale montrant 1.2.multiples adénopathies lombo-aortiques réalisant deux masses iléo-obturatrices	10
Figure 3 : TDM abdominale, coupe transversale montrant 1.des nodules hépatiques hypodenses	13
Figure 4 : TDM pelvienne, coupe transversale montrant 1.une grosse tumeur de la vessie.....	14
Figure 5 : Examen anatomopathologique: coloration hématoxyline-eosine: prolifération tumorale de petites cellules basophiles.....	15
Figure 6 : Cellule neuroendocrine gastrique en ME.....	22
Figure 7 : Tumeur neuro-endocrine très bien différenciée (carcinoïde typique). Cordons et lobules de cellules dépourvues d'atypies nucléaires. Tumeur pancréatique. Hématéine, éosine safran, G*400	32
Figure 8 : Carcinome neuro-endocrine bien différencié (carcinoïde atypique). Tumeur d'architecture diffuse. Augmentation modérée des rapports nucléocytoplasmiques, anisocaryose, noyaux souvent nucléolés. Tumeur bronchique.Hématéine, éosine, safran G*160	32
Figure 9 : Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules. Tumeur d'architecture diffuse, faite de cellules aux cytoplasmes pâles mais abondants et au noyaux irréguliers, nucléolés. Métastase ganglionnaire d'une tumeur d'origine indéterminée. Hématéine, éosine, safran, G*400	34
Figure 10 : Carcinome neuro-endocrine à petites cellules. Tumeur d'architecture diffuse, faites de cellules aux rapports nucléocytoplasmiques élevés, aux noyaux hyperchromatiques. Présence de nombreuses mitoses. Tumeur bronchique. Hémateine, éosine, safran G*400	34

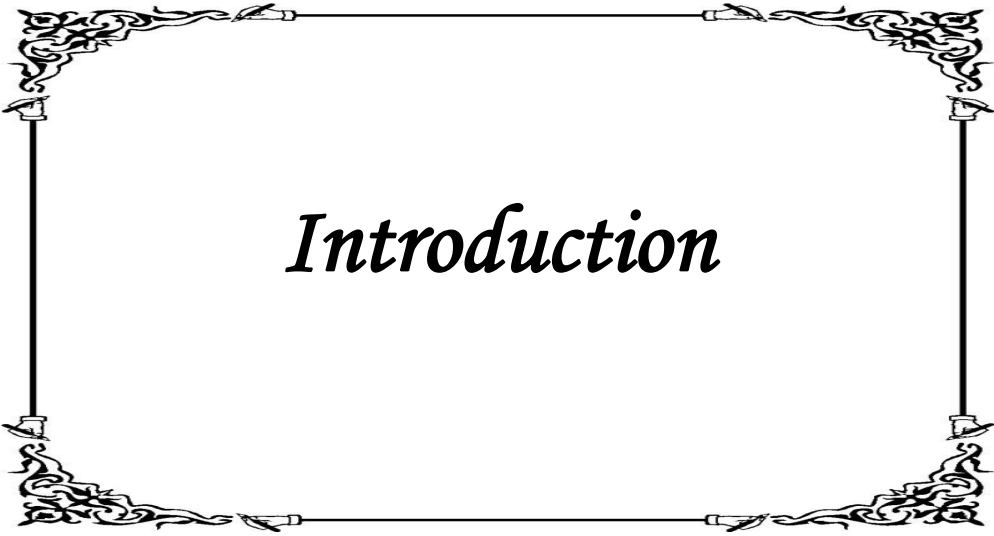
LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Tableau récapitulatif des différents résultats.....	19
Tableau II : Evaluation de la fréquence des TNE de la vessie	42
Tableau III : Aspects cytologiques des Carcinomes neuro-endocrines de la vessie.....	45

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I. MATERIEL D'ETUDE	4
A. Critères d'inclusion :	4
B. Critères d'exclusion :	4
II. RAPPORTS DE CAS	5
RESULTATS	16
DISCUSSION	20
I. GENERALITES SUR LES TUMEURS NEUROENDOCRINE.....	21
A. Les moyens du diagnostic.....	23
1. Techniques d'imprégnation argentique.....	23
2. Microscopie électronique.....	24
3. Immunohistochimie (IHC).....	24
a. Les marqueurs neuroendocrines généraux :.....	24
b. Les marqueurs de produits de sécrétion spécifique	27
4. Hybridation in situ	28
B. Siege et répartition des TNE	28
1. Classification morphologique des TNE.....	31
a. TNE très bien différenciée (Carcinoïde typique)	31
b. Carcinome neuroendocrine bien différencié (Carcinoïdeatypique) 31	
c. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules :	33
d. Carcinome neuroendocrine à petites cellules :	33
2. Classification morphologique complémentaire	35
a. Tumeurs de pronostic favorable	35
b. Tumeurs de pronostic intermédiaire	35
c. Tumeurs de haut grade de malignité.....	36

C. Apport de l'anatomie pathologique dans la prise en charge des TNE.....	37
1. Reconnaître une TNE	37
2. Classer la TNE dans la classification de Travis,.....	38
3. Fournir les autres éléments anatomo-pathologiques de l'évaluation du pronostic d'une TNE	38
II. LES TUMEURS NEUROENDOCRINES DE LA VESSIE.....	39
A. Origine des tumeurs neuro-endocrines urinaires	39
B. Classification	40
C. Epidémiologie.....	42
1. Facteurs de risques.....	42
2. Fréquence	42
D. Diagnostic	43
1. Présentation clinique.....	43
2. Anatomopathologie	44
a. CYTOLOGIE	44
b. Histologie standard	45
c. Microscopie électronique	46
d. Immunohistochimie	46
3. Diagnostic différentiel	47
4. Stade Tumoral	47
5. Bilan pré-thérapeutique	48
E. Prise en charge thérapeutique et pronostic.....	49
1. Survie et facteurs pronostiques	49
2. Traitement	49
a. TNE vésicale disséminée	49
b. TNE vésicale semblant localisée.....	50
II. EXPERIENCE DU SERVICE UROLOGIE A	53
CONCLUSION	58
RESUME	60
BIBLIOGRAPHIE	64



Les TNE sont des tumeurs rares, elles se localisent habituellement au niveau du poumon, mais de nombreuses localisations extra-pulmonaires ont été rapportés, en particulier le tube digestif.

L'atteinte vésicale est la plus fréquente au niveau de l'appareil urinaire, la prostate, le rein et l'urètre sont plus rarement atteints.

Les TNE de la vessie ne représentent que 0.5 à 1% des tumeurs de vessie, et il peut s'agir soit de tumeurs neuroendocrines pures, soit de tumeurs associées à un carcinome urothélial, plus rarement adéno-carcinomeux.

Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules représentent la majorité des tumeurs neuroendocrines, tandis que les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sont probablement sous-estimés vu l'absence d'étude immunohistochimique systématique.

Nous rapportons dans ce travail une étude rétrospective de 5 cas de tumeurs neuroendocrines de la vessie traités au service d'Urologie A du Centre Hospitalier Ibn Sina pendant la période comprise entre Janvier 2006 et Juin 2016. Nous essayerons, à travers une revue de la littérature, de détailler les aspects anatomocliniques, pronostiques et thérapeutiques.



*Matériels
et méthodes*

I. MATERIEL D'ETUDE

Sur une période de 10ans (2006-2016), 5 patients atteints d'une TNE de la vessie ont été traités dans le service d'urologie A du centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina.

Le diagnostic a été établi grâce aux données de l'immunohistochimie.

Le bilan d'extension comportait pour les 5 patients, une TDM-TAP, associée chez deux d'entre eux à une scintigraphie osseuse.

A. Critères d'inclusion :

Les patients présentant une tumeur de la vessie, dont l'examen immunohistochimique a retrouvé un marquage positif par l'anticorps anti-synaptophysine et/ou l'anticorps anti-chromogranine, pris en charge dans le service d'Urologie A du CHU Ibn Sina à Rabat entre Janvier 2006 et Juin 2016.

B. Critères d'exclusion :

Tous patients souffrant d'une tumeur de la vessie dont l'examen histologique n'était pas en faveur d'une tumeur neuroendocrine.

Les patients dont les dossiers n'étaient pas exploitables.

II. RAPPORTS DE CAS

Cas N°1 : I. A.

Patient de 62 ans, ayant comme antécédents un pontage aorto bifémoral pour Syndrome de Leriche en 2005, qui présentait une hématurie caillotante évoluant depuis 2 mois, compliquée d'une rétention aiguë d'urines ce qui a motivé l'hospitalisation.

Le patient se présentait avec une hémoglobine à 13.9g/l et une fonction rénale normale avec une urée à 0.3g/l et une créatininémie à 13.9mg/l.

A l'échographie réno-vésico-prostatique, on retrouvait une image tissulaire latéro trigonale gauche.

Une RTUV a été réalisée, dont l'examen anatomopathologique retrouvait un carcinome à petites cellules n'infiltrant pas le muscle vésical (pT1)

L'immunohistochimie a montré un marquage positif par l'anticorps anti-synaptophysine au niveau de la composante d'allure neuroendocrine, un marquage négatif par l'anticorps anti chromogranine et un marquage positif par l'anticorps anti cytokératine au niveau du contingent urothélial. Le résultat était donc en faveur d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules.

Le bilan d'extension comportait une scintigraphie osseuse, qui était sans particularités et une TDM-TAP, qui a montré un épaissement vésical circonférentiel, avec des adénopathies péri-aortiques (pT1N1M0).

Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante faite de 2 cures de VP16 (étoposide) et de CDDP (cis-platine), suivie d'une radiochimiothérapie concomitante (70Gy sur la vessie, 40Gy sur le pelvis et les aires ganglionnaires).

Le patient était suivi pendant une période de 8 mois et perdu de vue par la suite.

Cas N2 : G. A.

Patient de 74 ans, ayant comme antécédents un tabagisme chronique (40 PA) et un asthme sous traitement, qui se présentait pour une hématurie totale évoluant depuis 5 mois.

A l'échographie vésicale, on retrouvait une masse hypo-échogène linéaire.

Une RTUV a été réalisée, dont l'examen anatomopathologique retrouvait une prolifération carcinomateuse infiltrant la musculaire muqueuse et le chorion, sans infiltration du muscle vésical (pT1).

L'immunohistochimie a montré un marquage assez diffus d'intensité modérée par l'anticorps anti-chromogranine, un marquage diffus et intense par l'anticorps anti-synaptophysine, et un marquage négatif par l'anticorps anti LCA (Antigène leucocytaire commun). Le résultat anatomopathologique était en faveur d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Le bilan d'extension comportait une scintigraphie osseuse qui était sans particularités, ainsi qu'une TDM-TAP qui a montré un épaississement irrégulier bourgeonnant du dôme vésical sans envahissement de la prostate ni des vésicules séminales (pT1N0M0).

Le patient était perdu de vue par la suite, et il est revenu 8 mois plus tard dans un tableau d'hématurie abondante associée à un syndrome irritatif, d'où la demande d'un bilan d'extension plus récent.

Le patient a été suivi pendant une période d'un an.

Cas N3 : M. S.

Patient de 53 ans, ayant comme antécédents un tabagisme chronique (30 PA), qui se présentait pour une hématurie totale caillotante, intermittente évoluant depuis 1 an.

A l'échographie vésicale on retrouvait un processus vésical hypo-échogène.

Une RTUV a été réalisée, dont l'examen anatomopathologique est revenu en faveur d'un carcinome vésical pT2 G3.

Le bilan d'extension comportait une TDM-TAP qui retrouvait la présence d'une image lacunaire du plancher vésical et de la paroi latérale droite d'environ 2.5cm, sans adénopathies associées.

Une cysto-prostatéctomie a été réalisée. L'examen anatomopathologique de la pièce retrouvait un aspect en faveur d'un carcinome à petites cellules, infiltrant la paroi jusqu'à la séreuse et la prostate avec métastase ganglionnaire (pT4N1M0).

L'immunohistochimie a montré un marquage franc des cellules tumorales par les anticorps anti-chromogranine et anti-synaptophysine. Le résultat était donc en faveur d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie.

Le patient était adressé pour une chimiothérapie.

Le patient a consulté 5 mois plus tard pour une rectorragie. Une TDM-TAP a été réalisée objectivant des localisations secondaires hépatiques, surrénalienne droite, rétropéritonéale, et sous cutanée (pré pubienne), avec multiples adénopathies lombo-aortiques et iliaques bilatérales réalisant deux masses ilio-obturatrices engainant le sigmoïde et arrivant au contact du canal anal.

Patient perdu de vue, il a été suivi pendant une période de 19 mois.

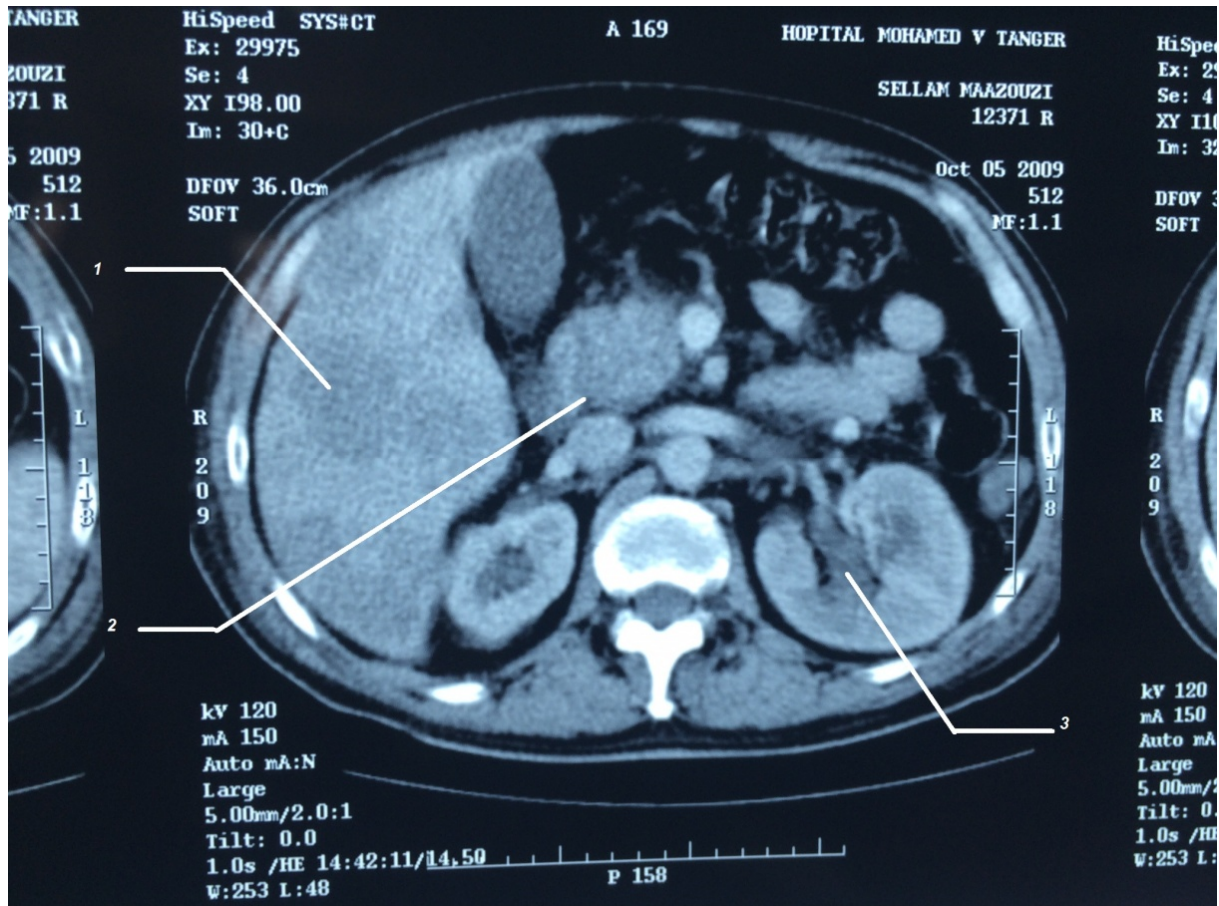


Figure 1 : TDM abdominale, coupe transversale montrant :

1. des localisations hépatiques secondaires
2. Des adénopathies abdominales
3. Dilatation pyélo-calicielle gauche

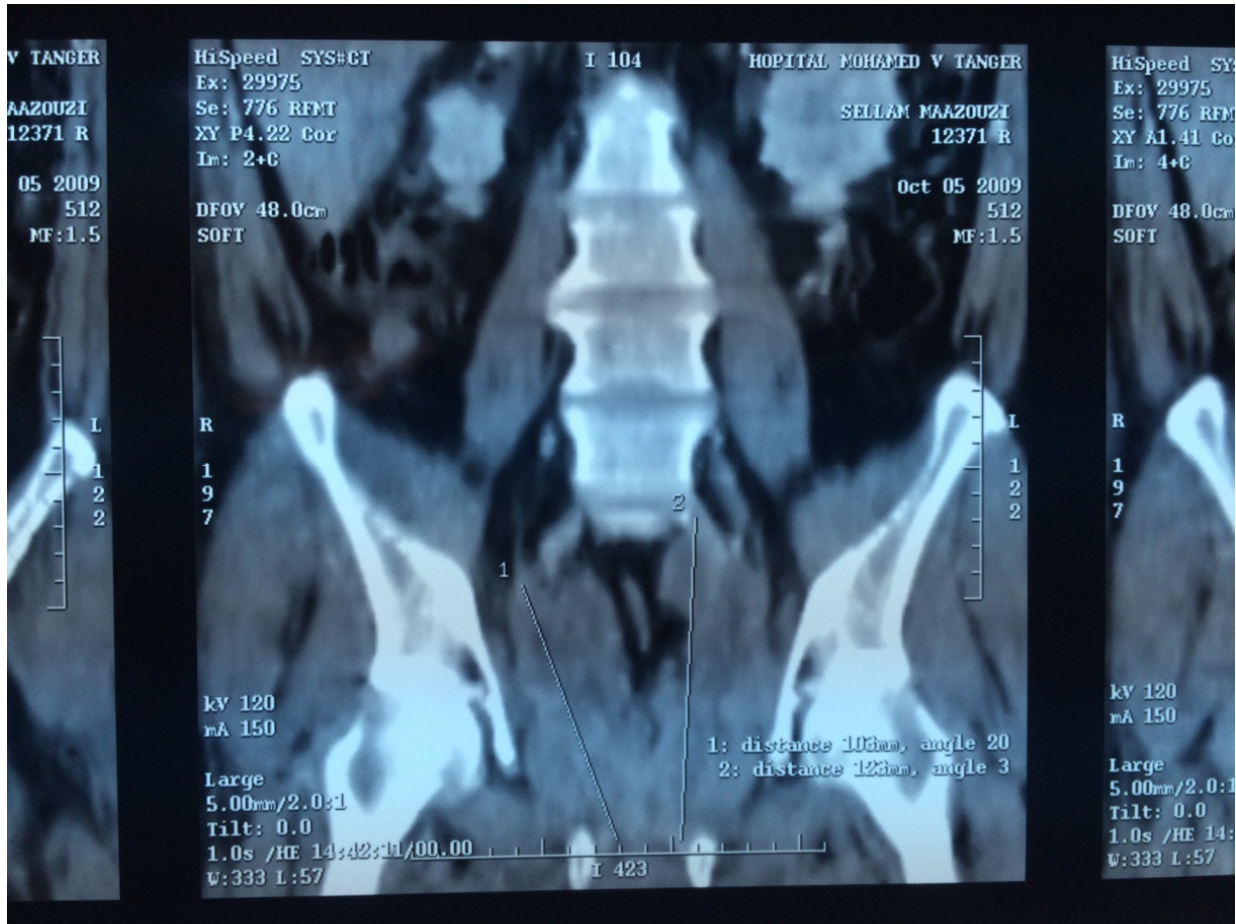


Figure 2 : TDM pelvienne, coupe frontale montrant 1.2.multiples adénopathies lombo-aortiques réalisant deux masses iléo-obturatrices

Cas N°4 : B. N.

Patiente de 54 ans, ayant comme antécédents un LEAD depuis 1977 sous traitement, une tuberculose pulmonaire traitée en 1979, une PTH en 1983 suite à une ostéonécrose aseptique, qui se présentait pour une hématurie totale caillotante évoluant depuis une semaine, associée à un syndrome irritatif fait de pollakiurie.

A l'échographie reno-vesico-prostatique on retrouvait un processus vésical hypoéchogène, hétérogène siégeant au niveau du plancher vésical.

Une RTUV a été réalisée, dont l'examen anatomopathologique a objectivé une prolifération infiltrant massivement la muscularis mucosa, sans visualisation du muscle. (pT1 au moins) Avec un aspect histologique d'un processus carcinomateux peu différencié.

L'immunohistochimie a montré un marquage positif par l'anticorps anti synaptophysine et chromogranine, et un marquage négatif par l'anticorps anti CK7. Le résultat anatomopathologique était en faveur d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Une TDM-TAP a été réalisée objectivant une localisation secondaire pulmonaire.

La patiente a bénéficié d'une chimiothérapie à base de VP16 (étoposide), CDDP (cis-platine), durant son hospitalisation la patiente a présenté une thrombophlébite fémorale gauche, et une insuffisance rénale avec une Urée à 1.32g/l et une créatininémie à 46mg/l.

La patiente est décédée 4mois après le début du suivi.

Cas N°5 : F. A

Patient de 70 ans, ayant comme antécédents un tabagisme chronique (40 PA), qui présentait une hématurie totale caillotante évoluant depuis 1 mois, compliquée d'une rétention aiguë d'urines, ce qui a motivé son hospitalisation.

A l'échographie reno-vesico-prostatique réalisée retrouvait un processus pariétal latéral, de contours irréguliers bourgeonnant à l'intérieur de la vessie.

Une cystoscopie avec RTUV a été réalisée dont l'examen anatomopathologique a objectivé un processus tumoral malin indifférencié de haut grade infiltrant le chorion sans visualisation du muscle (pT1 au moins).

L'immunohistochimie a montré un marquage diffus par l'anticorps anti-CD56, un marquage faible par l'anticorps anti-synaptophysine. Le résultat anatomopathologique était en faveur d'un carcinome urothélial infiltrant de haut grade (Ki67 : 70%) avec une composante neuroendocrine à 45%.

Le bilan d'extension une TDM-TAP qui a montré un énorme épaissement vésical postéro latéral gauche, avec infiltration de la graisse péri-vésicale, associée à la présence de nodules rétropéritonéaux en regard. Cet épaissement est responsable également d'une infiltration du sinus vésico-urétéral gauche et arrive au contact de la vésicule séminale droite, sans liseré graisseux de séparation. Au niveau abdominal, multiples nodules hépatiques hypodenses bien limités se rehaussant en périphérie après injection du produit de contraste. Processus vésical classé T4N0M1.

Une chimiothérapie à base de VP16 (étoposide), CDDP (cis-platine) a été débuté. Le patient est décédé 2 semaines après.

Le patient a été suivi pendant une période de 4 mois.

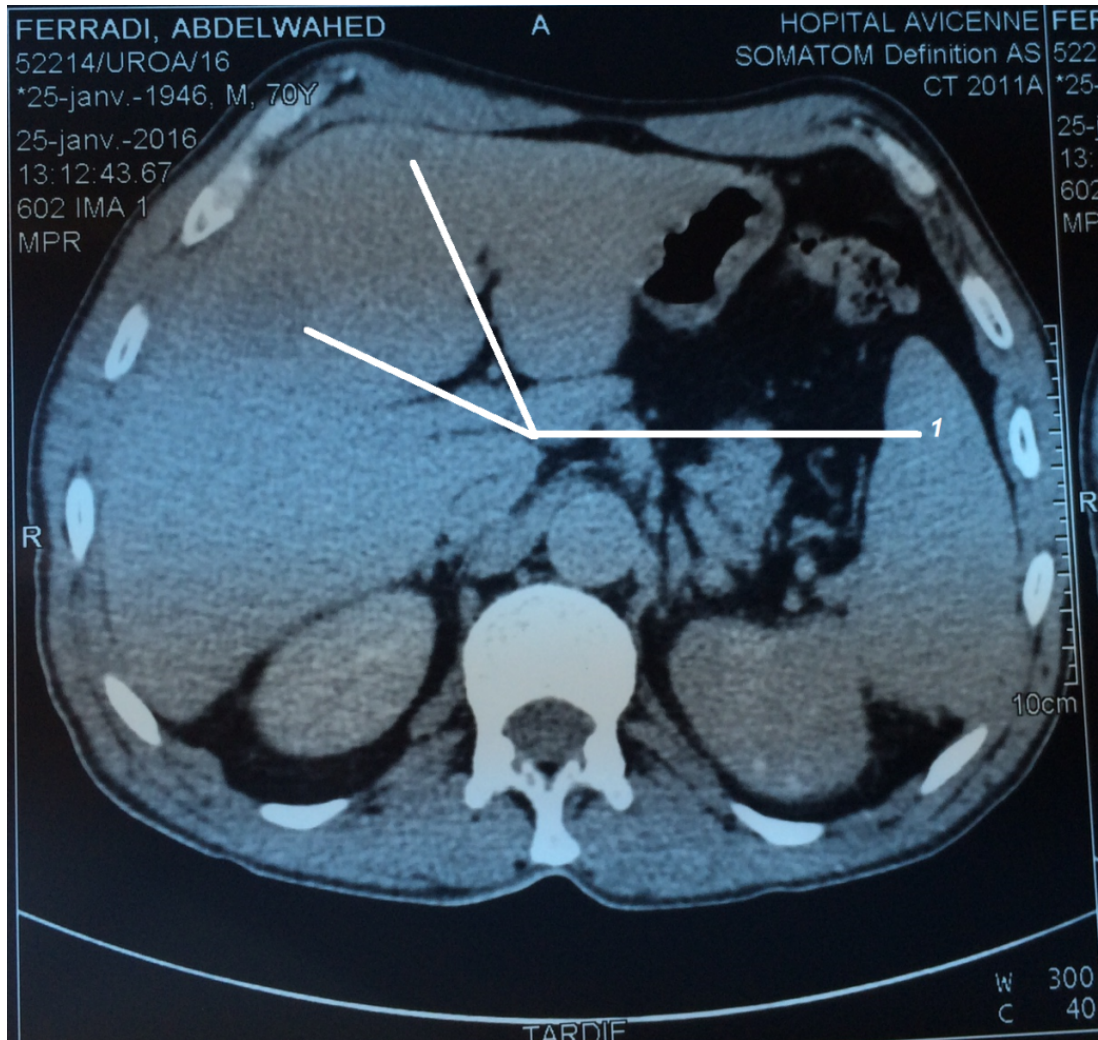


Figure 3 : TDM abdominale, coupe transversale montrant 1.des nodules hépatiques hypodenses

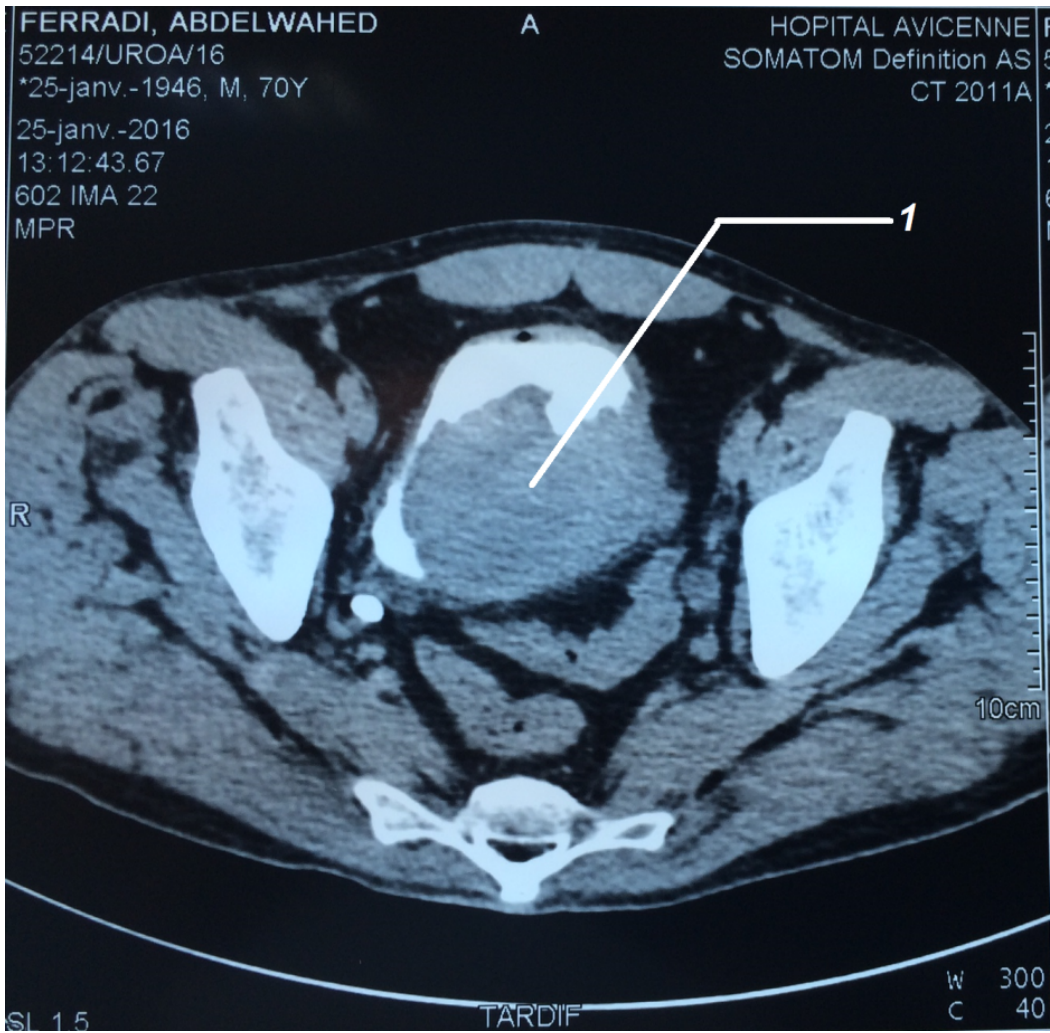


Figure 4 : TDM pelvienne, coupe transversale montrant 1
.une grosse tumeur de la vessie

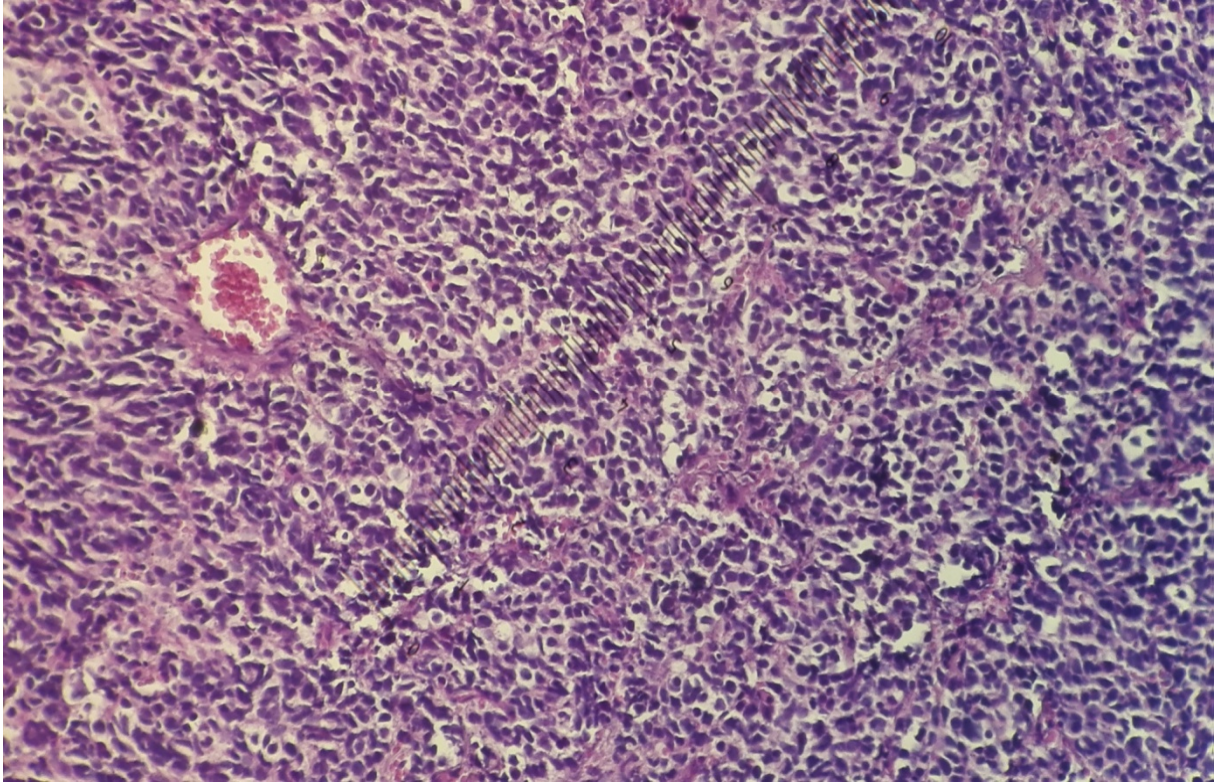


Figure 5 : Examen anatomopathologique: coloration hématoxyline-éosine:
prolifération tumorale de petites cellules basophiles



Résultats

Quatre de nos patients étaient de sexe masculin et une de sexe féminin avec un âge moyen de 63ans.

Au moment du diagnostic, 2 patients avaient une TVNIM (pT1), 1 patient avait une TVIM (pT2), et pour les 2 autres patients les résultats anatomopathologiques étaient incomplets, vu que le muscle n'était pas visualisé à l'examen anatomopathologique.

L'immunomarquage à la synaptophysine était positif chez tous nos patients, associés à un marquage positif à la chromogranine chez 3 patients, à la cytokératine chez 1 patient, et au CD56 chez 1 patient.

Le marqueur de prolifération Ki67 a été réalisé chez un de nos patients. Il est revenu positif avec un pourcentage de 70%.

Le stade initial était :

- T1N1M0 avec des adénopathies périaortiques ;
- pT1 ;
- pT2 qui a évolué ensuite vers un pT4N1M0, et ensuite a donné des métastases hépatiques, surrenaliennes et rétropéritonéales. ;
- Un T1N0M1 avec métastase pulmonaire ;
- Et un T4N0M1 avec métastase hépatique.

Le bilan d'extension initial comportait une TDM abdominopelvienne chez tous nos patients avec une scintigraphie osseuse chez 2 patients.

Deux patients avaient un cancer métastatique d'emblée, un au niveau hépatique et l'autre au niveau pulmonaire, et un patient a présenté des métastases pendant son suivi.

Sur le pan thérapeutique :

- Un patient a bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante, précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante (2 cures de VP16-CDDP) ;
- Deux patients ont bénéficié d'une chimiothérapie exclusive ;
- Un patient a bénéficié d'une CPT suivie d'une chimiothérapie adjuvante ;
- Et pour un patient on n'a pas pu avoir de données concernant le traitement.

Age	Sexe	symptômes révélateurs	Traitement	Histologie	Stade initial	Progression	Suivi
62 ans	M	hématurie + RAU	RTUV+ ChT neo-adj RxT-ChT concomitante	CNE PC	T1N1M0		8 mois
74 ans	M	hématurie	RTUV	CNE GC	T1N0M0		1 an
53 ans	M	Hématurie	RTUV+ CPT + ChT adjuvante	CNE PC	T4N1M0	Métastases hépatique, surrénalienne et rétroperitonéale	19 mois
54 ans	F	hématurie + pollakiurie	RTUV + ChT	CNE GC	T1N0M1 Métastase pulmonaire		4 mois
70 ans	M	hématurie + RAU	RTUV +ChT	CU-CNE	T4N0M1 Métastase hépatique		4 mois

Tableau I : Tableau récapitulatif des différents résultats

ChT : Chimiothérapie

RxT : Radiothérapie

CNE-PC : Carcinome neuro-endocrine à petites cellules

CNE-GC : Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules

CU : Carcinome urothélial



Discussion

I. GENERALITES SUR LES TUMEURS NEUROENDOCRINE

Le terme « neuroendocrine » est utilisé actuellement pour définir des cellules par leurs propriétés sécrétoires et non par leur siège ou leur origine embryologique [97].

Le système des cellules neuroendocrines regroupe, selon cette définition, des neurones et des cellules endocrines ayant un phénotype commun caractérisé par l'expression de marqueurs protéiques généraux, les marqueurs neuroendocrines, et par des produits de sécrétion hormonale spécifiques [1] [2] [3].

Les cellules neuroendocrines sécrètent de nombreux neuropeptides et des amines biogènes [adrénaline, noradrénaline, dopamine et/ou sérotonine]. La sécrétion se fait dans le milieu extracellulaire et l'action s'exerce locorégionalement sur les cellules NE elles-mêmes et/ou sur les cellules voisines (sécrétion auto/paracrine) ; une action endocrine est également possible [99].

En microscopie électronique, les vésicules de sécrétion apparaissent comme des grains denses entourés d'un halo clair cerné par une membrane (*vésicules à cœur dense*). Les immunomarqueurs des neurones sont positifs dans les cellules neuroendocrines, mais seuls l'immunomarquage avec les anticorps spécifiques dirigés contre les différents peptides et/ou amines sécrétés par chacune des variétés de cellules neuroendocrines permet de les caractériser précisément [99].

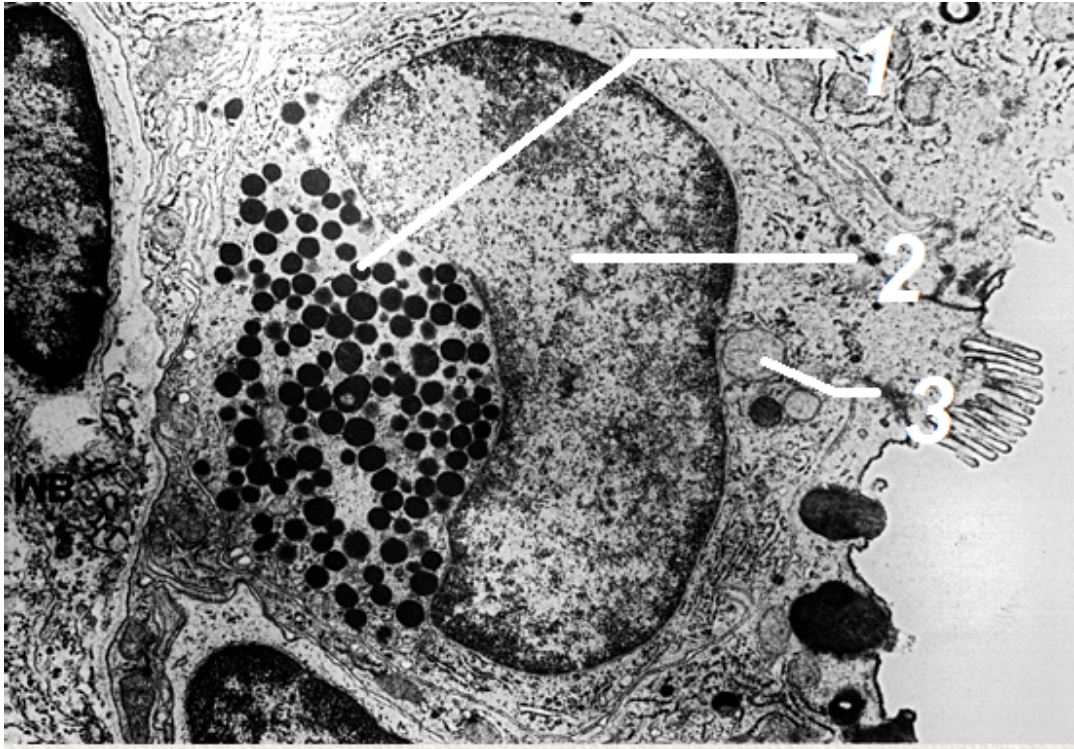


Figure 6 : Cellule neuroendocrine gastrique en ME

1 : Grains de sécrétion

2 : Noyau 3 : Mitochondrie [96]

Les cellules neuroendocrines forment des organes ou des parties d'organes: hypothalamus, médullo-surrénale, antéhypophyse, parathyroïdes; des amas bien individualisés à l'intérieur d'un organe: pancréas endocrine ; un réseau de cellules dispersées à l'intérieur d'un organe ; tube digestif, poumon, thyroïde, thymus, appareil génital, arbre urinaire [2].

Les tumeurs développées à partir de ces cellules sont rares. Elles ont souvent des caractéristiques fonctionnelles proches des cellules normales dont elles dérivent. De plus les tumeurs neuroendocrines posent des problèmes importants et assez proches de diagnostic, de pronostic et de thérapeutique qui justifient de les regrouper [97].

Les tumeurs hypophysaires, médullosurréaliennes, parathyroïdiennes, les carcinomes médullaires thyroïdiens et les carcinomes à petites cellules broncho-pulmonaires sont habituellement exclues de ce groupe de tumeurs neuroendocrines en raison de leurs particularités morphologiques et/ou évolutives.

A. Les moyens du diagnostic

1. Techniques d'imprégnation argentique

Utilisées très largement pour caractériser les cellules endocrines rarement visibles sur les colorations usuelles.

L'argentaffinité, mise en évidence par la réaction de Fontana-Masson, caractérise la capacité d'une cellule à capter et réduire les ions argent. De nombreuses cellules endocrines ne sont pas argentaffines ce qui fait que cette méthode est peu sensible mais très spécifique.

L'argyrophilie, mise en évidence par diverses techniques (réaction de Grimelius), caractérise la capacité à fixer des ions argent réduits. De nombreuses cellules endocrines sont argyrophiles mais non argentaffines ; donc cette réaction est beaucoup plus sensible. L'argyrophilie est due à la présence de chromogranines [20]

2. Microscopie électronique

C'est la méthode de référence pour caractériser les cellules neuroendocrines. Elle permet de distinguer les cellules et les tumeurs du système neuroendocrine par la présence de granules sécrétoires : ces granules ont une membrane et un corps dense central dont l'aspect est variable en fonction du type cellulaire [2]. Figure 6

3. Immunohistochimie (IHC)

C'est la technique la plus couramment utilisée pour affirmer le diagnostic de tumeurs neuroendocrines et pour en caractériser les sécrétions.

On distingue les marqueurs neuroendocrines généraux, qui sont souvent indispensables pour affirmer le diagnostic des TNE et les marqueurs spécifiques qui permettent de caractériser des produits de sécrétion (peptides et amines biogènes) [3].

a. Les marqueurs neuroendocrines généraux :

Ils sont de plus en plus nombreux, de spécificité variable. Ils peuvent être regroupés en trois catégories :

➤ Les marqueurs cytosoliques

Le plus connu et le plus ancien est la Neuron Specific Enolase (NSE). Il a pour avantage que la positivité d'une cellule n'est pas liée à son contenu en

granules neuro-sécrétoires. Son inconvénient est le manque de spécificité, puisque de nombreuses cellules et tumeurs non neuro-endocrines peuvent être marquées par un anticorps anti-NSE, et qu'il ne s'agit pas d'un manque de spécificité des anticorps ; en effet, la NSE est présente dans de nombreuses cellules normales et tumorales.

Les autres marqueurs cytosoliques ne sont pas utilisés en pratique courante, comme la PGP 9.5 (protein gene product 9.5). Elle est le plus souvent colocalisée avec la NSE ; elle n'est pas non plus très spécifique [10,2]

➤ *Les marqueurs associés aux petites vésicules*

La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire de 38KD qui est présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuro-endocrines normales et néoplasiques. Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuro-endocrines. Elle ne dépend pas non plus du contenu de la cellule en grains de sécrétion.

D'autres constituants des petites vésicules claires ont été récemment identifiés : synapsine, synaptotagmine, SV 2, synaptobrevine. Ils ne sont pas encore couramment utilisés [10, 2].

➤ *Marqueurs associés aux granules de sécrétion*

Les chromogranines A, B, C (ou sécrétogranine II) sont une famille de protéines solubles qui font partie des constituants de la matrice des grains de sécrétion de la plupart des cellules neuro-endocrines.

Les anticorps anti-chromogranines sont des marqueurs très spécifiques des cellules neuro-endocrines. Toutefois le marquage observé dépend du contenu en granules de la cellule, d'où un certain manque de sensibilité dans l'identification de certaines TNE très peu différenciées.

Les anticorps anti-CD 57 reconnaissent un épitope présent sur la membrane cytoplasmique des cellules Natural Killer (NK). Cet épitope présent sur la glycoprotéine associée à la myéline dans le système nerveux central et périphérique ainsi que sur des protéines associées aux granules de sécrétion de certaines cellules neuroendocrines. C'est un marqueur peu sensible et assez peu spécifique des TNE [10, 2, 11].

➤ *Autres marqueurs généraux*

Les neurofilaments sont des protéines du cytosquelette, présents dans tous les neurones. Ils sont également présents dans certaines tumeurs neuroendocrines et en particulier dans TNE rectales [97].

La N-CAM est une molécule d'adhésion (Neural Cell Adhesion Molecule) présente sur les cellules de la plupart des TNE, mais elle est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs (sarcomes, adénocarcinomes) d'où un manque important de spécificité [10].

En pratique, l'identification d'une TNE impose l'utilisation d'au moins deux marqueurs généraux : un anticorps anti-chromogranines doit être employé, mais il est préférable de choisir un anticorps reconnaissant les chromogranines A et B ; il sera associé de préférence à un anticorps anti-synaptophysine[97].

b. Les marqueurs de produits de sécrétion spécifique

La plupart des amines et peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines et par les TNE peuvent actuellement être détectés par des anticorps spécifiques utilisables sur des coupes effectuées après fixation et inclusion dans la paraffine.

Ces anticorps permettent d'identifier la forme active des peptides, mais aussi des régions variées des molécules précurseurs. Les TNE peuvent synthétiser des formes moléculaires anormales des hormones, l'IHC effectuée avec un seul anticorps dirigé contre la forme active d'un peptide peut donner des résultats négatifs ; par exemple, dans une série de littérature[97], 30% des glucagonomes pancréatiques ne sont pas marqués par un anticorps anti-glucagon pancréatique, alors que toutes les tumeurs sont positives avec des anticorps dirigés contre l'ensemble des dérivés du pré-pro-glucagon. De nombreuses tumeurs produisent plusieurs peptides ; cependant il existe le plus souvent une sécrétion prédominante, qui n'est pas toujours symptomatique.

Une même hormone peut être sécrétée par plusieurs types cellulaires. Une cellule peut produire plusieurs hormones codées par des gènes différents. C'est en particulier grâce aux méthodes d'IHC ultra-structurale utilisant comme système de révélation des billes d'or colloïdal qu'il a été montré qu'une même cellule pouvait produire plusieurs peptides et que ceux-ci pouvaient être localisés dans les mêmes grains de sécrétion.

L'IHC permet de détecter ou de confirmer l'existence d'une sécrétion ectopique. Les moins rares de ces sécrétions dont la production d'ACTH, de GH-RH ou de calcitonine par des tumeurs pancréatiques ou pulmonaires, ainsi que de VIP par des tumeurs pancréatiques [10, 12, 13, 2, 14]

4. Hybridation in situ

Elle a des indications très limitées en pratique, dans le diagnostic des TNE. Dans un très petit nombre de cas de TNE peu différenciées, dont les cellules sont pauvres en grains de sécrétion, l'IHC est négative.

L'hybridation in situ peut permettre de confirmer le diagnostic en mettant en évidence l'ARN messager de la chromogranine, ou de caractériser le produit de sécrétion de la TNE [15, 16].

B. Siege et répartition des TNE

Les TNE sont classiquement rares, mais elles sont presque ubiquitaires.

Dans une série de 349 TNE observées en 12 ans [17] (qui exclut les tumeurs hypophysaires, parathyroïdiennes, médullo-surréaliennes, les paragangliomes ainsi que les carcinomes à petites cellules bronchiques), la répartition est la suivante: appendice : 30 %, côlon et rectum : 16 %, estomac : 14 %, bronches : 12 %, intestin grêle: 9 %, pancréas : 6 %, carcinome médullaire thyroïdien: 5 %, tumeur à cellules de Merkel de la peau : 1%.

Cette statistique confirme que l'appendice est le siège le plus fréquent des TNE et que le tube digestif représente la localisation la plus habituelle des TNE dans la définition qui est donnée par ces auteurs. On peut toutefois s'interroger sur l'intérêt de conserver dans cette statistique le carcinome médullaire thyroïdien qui pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques très différents des autres TNE.

Outre les localisations représentées dans cette série de TNE, d'autres organes sont plus rarement le siège de TNE : thymus, sein, utérus, ovaire, testicule, épидидyme, prostate, vessie, œsophage, canal anal, voies aériennes supérieures, arbre biliaire, parotide [18, 19, 20, 21, 22].

Des TNE peuvent être observées (exceptionnellement) dans un organe qui ne contient pas normalement de cellules endocrines comme le rein [23].

Cliniquement, les TNE se traduisent rarement par une hypersécrétion hormonale. Il s'agit souvent de tumeurs de petite taille, asymptomatiques, qui peuvent être découvertes fortuitement, en particulier au cours d'une endoscopie digestive. Leur fréquence réelle est probablement sous-estimée : la fréquence clinique des TNE de l'intestin grêle est d'environ 2,8 pour 1 million alors que dans une étude autopsique elle est de 6,5 pour 1 million [17].

C. Terminologie et classification des TNE

En 1907, Oberndorfer introduisit le terme de carcinoïde pour définir un groupe de tumeurs iléales d'aspect épithélial ayant une morphologie et une évolution différentes de celles des carcinomes [24]. En 1963, Williams et Sandler ont classé les tumeurs endocrines du tube digestif en fonction de leur siège (et aussi de l'embryogénèse) en distinguant :

- Les tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur ou « Foregut » : il s'agit des TNE œsophagiennes, gastriques, pancréatiques, duodénales, jéjunales hautes.
- Les tumeurs développées à partir de l'intestin moyen ou « Midgut » : il s'agit des tumeurs jéjunales basses, iléales, appendiculaires et caecales.
- Les tumeurs développées à partir de l'intestin postérieur ou « Hindgut » : il s'agit des tumeurs coliques et rectales [10].

En 1980, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publie une classification des tumeurs endocrines dans laquelle le terme carcinoïde est appliqué à l'ensemble des tumeurs du système neuro-endocrine, à l'exception des tumeurs des ilots de Langerhans, du carcinome médullaire thyroïdien, des paragangliomes, du carcinome bronchique à petites cellules et de la tumeur à cellules de Merkel cutanée [25].

L'absence de signification pronostique de cette classification, la confusion entraînée par l'utilisation très large du terme « carcinoïde » et surtout l'apport de techniques morphologiques modernes, en particulier de l'IHC ont conduit à l'abandon progressif de cette classification.

Actuellement, la plupart des auteurs recommandant d'utiliser le terme général de tumeur neuro-endocrine pour désigner toute tumeur développée à partir des cellules du système endocrinien diffus à l'exception du carcinome médullaire thyroïdien. Le terme de carcinoïde peut éventuellement être conservé, uniquement pour désigner les tumeurs susceptibles de provoquer un « syndrome carcinoïde », c'est-à-dire les tumeurs à cellules entérochromaffines (cellules EC), qui sont des cellules argentaffines produisant la sérotonine.

Les classifications actuelles tentent de préciser au mieux les caractéristiques morphologiques, évolutives et fonctionnelles des TNE en tenant compte de l'aspect des cellules, de leurs différenciation, de la sécrétion prédominante, et aussi siège de la tumeur.

1. Classification morphologique des TNE

Cette classification a été proposée pour les tumeurs broncho-pulmonaires, à la suite des travaux d'Arrigoni, puis de Gould et al. [26], par Travis et al. [27] en 1991.

Elle peut être appliquée à l'ensemble des TNE, même si, pour les TNE développées en dehors de l'arbre respiratoire, elle doit être complétée par d'autres informations permettant de mieux évaluer leur potentiel évolutif.

a. TNE très bien différenciée (Carcinoïde typique)

C'est une tumeur caractérisée par une architecture insulaire, trabéculaire ou acineuse, avec parfois formation de rosettes. Les cellules épithéliales sont disposées dans un stroma souvent très dense, parfois calcifié, voire ossifié, d'abondance variable. Les cellules sont de taille modérée, monomorphes ; leur rapport nucléo-cytoplasmique est peu élevé; les noyaux ont une chromatine finement granuleuse. Parfois les cellules sont de plus grande taille, avec alors un assez large cytoplasme éosinophile (oncocytaire) ou clair. Les mitoses sont rares (moins de une mitose pour 10 champs au G 3400). Il n'y a pas de nécrose. La tumeur est habituellement bien limitée, voire encapsulée, mais des images d'invasion vasculaire sont parfois observées (fig. 7).

b. Carcinome neuroendocrine bien différencié (Carcinoïde atypique)

L'architecture générale de la tumeur est peu différente de celle de la carcinoïde typique. Les cellules ont un aspect proche de celles du carcinoïde typique, avec en particulier un rapport nucléo cytoplasmique qui reste modéré. Cependant le polymorphisme cellulaire est plus marqué. Des foyers de nécrose sont constamment présents. Le nombre de mitoses est en moyenne de 3 à 4 pour 10 champs au G 3400 (fig. 8).

→ Ces deux variétés sont considérées comme des tumeurs de bas grade de malignité

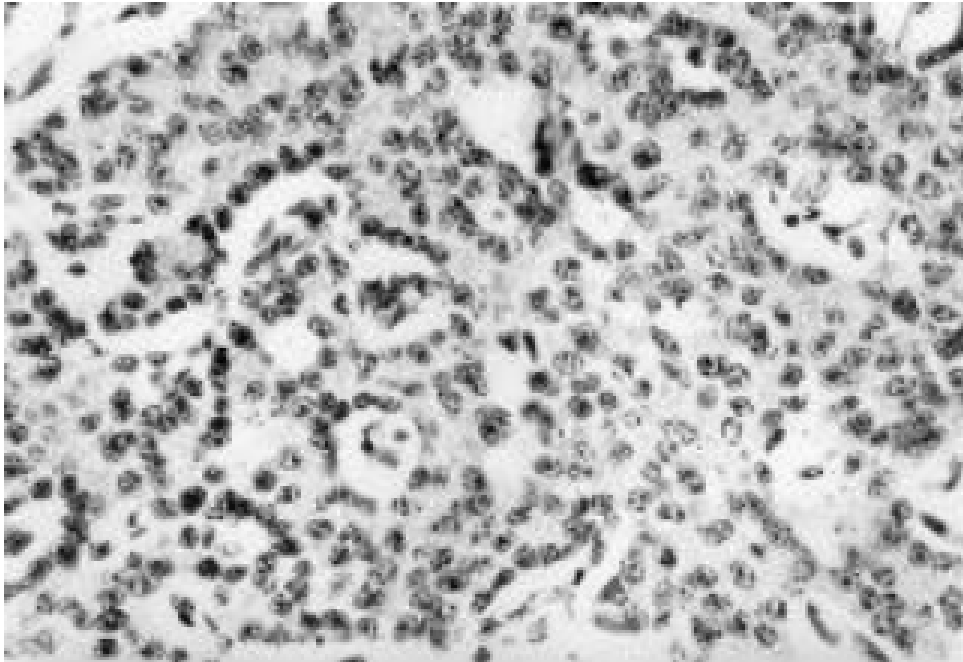


Figure 7 : Tumeur neuro-endocrine très bien différenciée (carcinoïde typique). Cordons et lobules de cellules dépourvues d'atypies nucléaires. Tumeur pancréatique. Hématéine, éosine safran, G*400 [97]

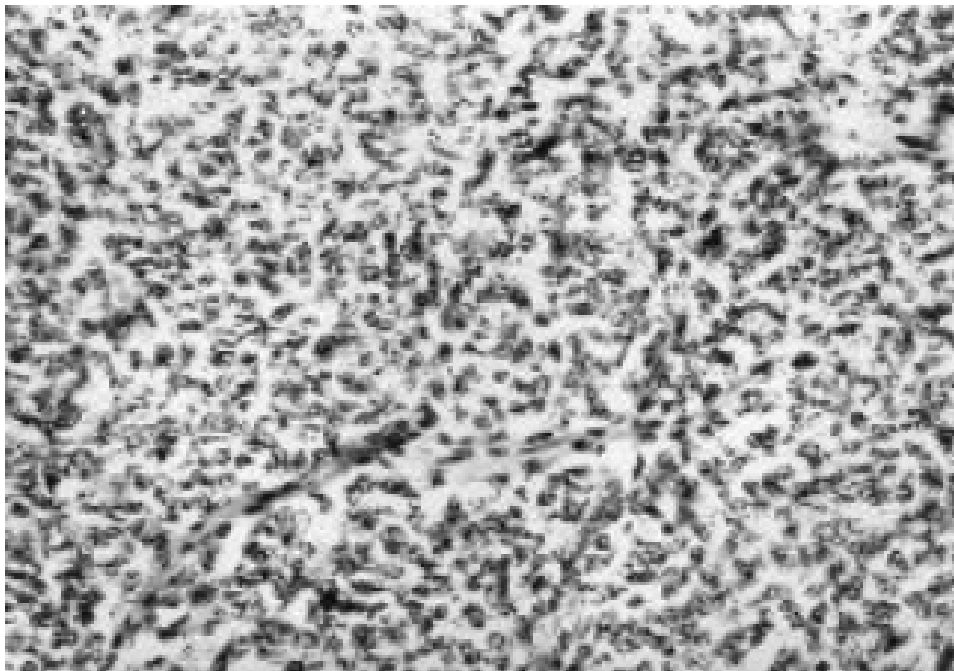


Figure 8 : Carcinome neuro-endocrine bien différencié (carcinoïde atypique). Tumeur d'architecture diffuse. Augmentation modérée des rapports nucléocytoplasmiques, anisocaryose, noyaux souvent nucléolés. Tumeur bronchique. Hématéine, éosine, safran G*160 [97]

c. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules :

Ces tumeurs sont constituées de cellules d'assez grande taille, polygonales ou fusiformes, au large cytoplasme éosinophile, et au rapport nucléocytoplasmique bas. La chromatine est grossièrement granuleuse ; des nucléoles sont toujours présents et parfois proéminents. Le nombre de mitoses est toujours élevé, en moyenne de 6 par champ au G 3400 (il est toujours supérieur à 2 par champ). En outre, cette variété de TNE est caractérisée par la présence constante de nécrose, souvent en larges foyers (fig. 9).

d. Carcinome neuroendocrine à petites cellules :

La tumeur est constituée de cellules de petite taille, rondes ou fusiformes, au rapport nucléocytoplasmique élevé qui s'agencent en nappes diffuses, infiltrantes, avec souvent peu de stroma. Les noyaux sont hyperchromatiques, ont une chromatine grossièrement granuleuse. Les nucléoles sont absents ou à peine visibles. Le nombre de mitoses est toujours élevé (supérieur à 2 mitoses par champ au G 3400). La nécrose est constante, tantôt faite d'une multitude de nécroses monocellulaires, tantôt faite de larges plages de nécrose de coagulation. Une incrustation de parois vasculaires par du matériel hématoxyphile correspondant à des débris de DNA est assez souvent présente (fig.10).

→ Ces deux variétés sont considérées comme des TNE de haut grade de malignité

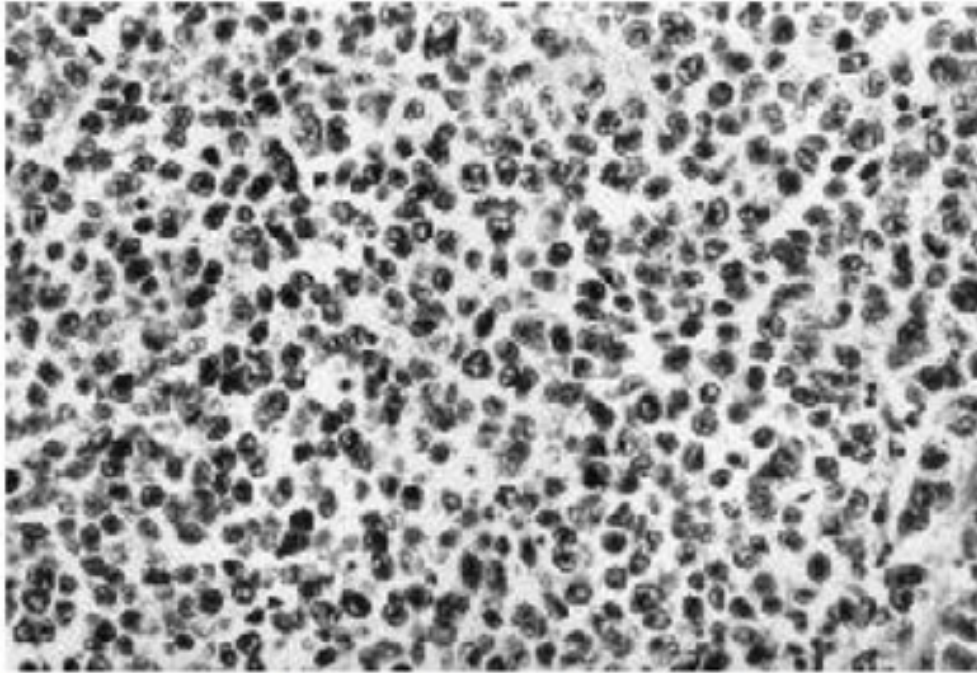


Figure 10 : Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules. Tumeur d'architecture diffuse, faite de cellules aux cytoplasmes pâles mais abondants et aux noyaux irréguliers, nucléolés. Métastase ganglionnaire d'une tumeur d'origine indéterminée. Hématéine, éosine, safran, G*400 [97]

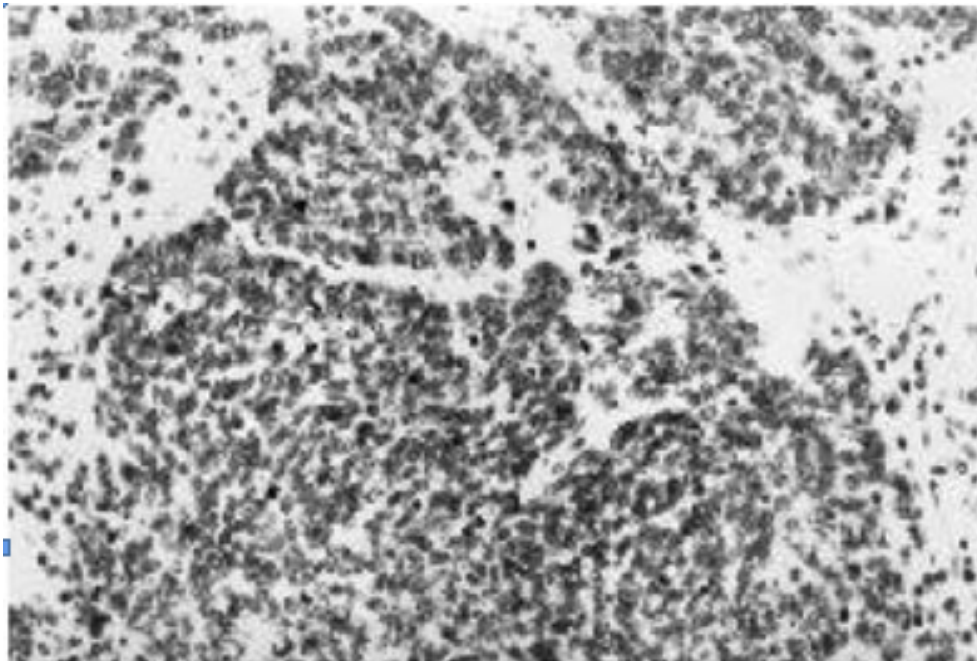


Figure 9 : Carcinome neuro-endocrine à petites cellules. Tumeur d'architecture diffuse, faites de cellules aux rapports nucléo-cytoplasmiques élevés, aux noyaux hyperchromatiques. Présence de nombreuses mitoses. Tumeur bronchique. Hémateine, éosine, safran G*400 [97]

2. Classification morphologique complémentaire

La classification de Travis est applicable à l'ensemble des TNE. Cependant elle est relativement peu utile à la définition du pronostic de nombreuses TNE, en particulier digestives et pancréatiques, puisque la plupart de ces TNE sont de bas grade [10, 28, 29, 30, 31]. D'autres éléments doivent être utilisés pour classer au mieux ces TNE et apprécier leur potentiel évolutif : il s'agit de la taille de la tumeur, de la sécrétion prédominante, de la présence d'images d'invasion vasculaire, du stade anatomo-pathologique.

Il est alors possible de distinguer des tumeurs de pronostic favorable, des tumeurs de pronostic intermédiaire, et des tumeurs de pronostic défavorable, selon des critères inspirés de la classification proposée en 1995 par Capella et al. [10] pour les TNE du poumon, du pancréas et du tube digestif. Le terme d'adénome, qui implique une évolution constamment bénigne ne devrait pas être employé pour une TNE.

a. Tumeurs de pronostic favorable

Toute TNE bien différenciée de moins de 2cm de diamètre, sans invasion vasculaire ni métastase. Insulinome, sans invasion vasculaire ni métastase, de moins de 3 cm.

b. Tumeurs de pronostic intermédiaire

Toute TNE bien différenciée de plus de 2 cm de diamètre (3 cm pour les insulinomes) et/ou avec invasion vasculaire et/ou avec métastases ganglionnaires.

c. Tumeurs de haut grade de malignité

Toute TNE, ayant la morphologie d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules.

Ces trois grandes catégories ne tiennent toutefois que partiellement compte des particularités évolutives de quelques TNE :

- Les gastrinomes duodénaux du syndrome de Zollinger-Ellison, même s'ils sont de petite taille, ont le plus souvent des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic, alors que les gastrinomes non fonctionnels ont le plus souvent une évolution favorable.
- Les carcinoïdes appendiculaires ont presque toujours une évolution favorable, sauf s'ils mesurent plus de 3 cm et/ou s'ils atteignent la base de l'appendice.

C. Apport de l'anatomie pathologique dans la prise en charge des TNE [97].

L'anatomopathologiste doit reconnaître une TNE, la classer et fournir l'ensemble des données indispensables à la prise en charge du patient.

1. Reconnaître une TNE

Le diagnostic de TNE bien différenciée est généralement facile; la confirmation de ce diagnostic par IHC est rarement indispensable.

Le diagnostic de TNE peu différenciée à petites cellules est relativement facile. Toutefois, en dehors des carcinomes neuroendocrines à petites cellules broncho-pulmonaires, il s'agit de tumeurs rares, ce qui justifie la pratique d'une IHC systématique pour confirmer ce diagnostic, à l'aide d'un anticorps anti-chromogranine A + B et d'un anticorps anti-synaptophysine.

Le diagnostic de TNE peu différenciée à grandes cellules est difficile : il doit être envisagé devant une tumeur maligne d'aspect épithélial ne présentant pas de signe morphologique évident de différenciation. Là encore, l'utilisation de deux marqueurs généraux de différenciation neuroendocrine (chromogranine et synaptophysine) doit être recommandée.

Le diagnostic de tumeur composite et de tumeur amphicrine est très difficile et leur fréquence est peut-être sous-estimée. Au moindre doute, une étude IHC avec des marqueurs généraux de différenciation neuroendocrine doit être entreprise. Il serait probablement utile d'envisager une étude prospective multicentrique qui seule permettrait d'évaluer la fréquence de ces deux variétés de TNE et leur signification pronostique.

2. Classer la TNE dans la classification de Travis [27],

Après avoir recherché systématiquement l'existence d'une multi différenciation, devant toute TNE.

3. Fournir les autres éléments anatomo-pathologiques de l'évaluation du pronostic d'une TNE

- Taille
- Niveau d'infiltration pour les tumeurs du tube digestif.
- Existence d'une agressivité locale : présence ou non d'une capsule, franchissement capsulaire, invasion vasculaire, infiltration des organes et tissus adjacents.
- Rechercher par des prélèvements minutieux l'existence de métastases ganglionnaires.
- Préciser la sécrétion prédominante au moins pour les tumeurs pancréatiques et duodénales.
- Les autres méthodes d'évaluation du pronostic, en particulier l'étude immunohistochimique des marqueurs de prolifération du type de l'anticorps Ki67 doivent encore faire l'objet de travaux prospectifs de validation.
- Indiquer si la morphologie peut laisser supposer l'appartenance de la TNE à une Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM)

En conclusion, les TNE représentent un groupe original de tumeurs dont le diagnostic et la classification reposent sur des critères morphologiques plutôt que sur des propriétés sécrétoires ou sur une origine embryologique commune. Leur diagnostic histopathologique est de difficulté variable ; il nécessite fréquemment l'utilisation de techniques immunohistochimiques. Leur pronostic, souvent difficile à déterminer, est fonction de critères macroscopiques et histologiques, mais aussi de la qualité du traitement initial. Certaines de ces TNE font partie d'une NEM.

II. LES TUMEURS NEUROENDOCRINES DE LA VESSIE

Les tumeurs neuroendocrines de vessie (TNE) constituent un ensemble varié de tumeurs au sein d'un phénotype neuroendocrine commun. Il s'agit d'une entité nosologique parfaitement définie (morphologique, immunohistochimique, et ultrastructurale). Les carcinomes de haut grade de malignité à petites cellules représentent la grande majorité des TNE de vessie rapportées, mais les carcinomes à grandes cellules sont probablement sous-estimés par absence de recherche systématique [98].

A. Origine des tumeurs neuro-endocrines urinaires

L'origine des TNE urinaires demeure inconnue. Trois hypothèses ont été formulées : une transformation maligne des cellules neuro-endocrines présentes dans l'urothélium normal, une cellule souche totipotente, une métaplasie urothéliale.

L'hypothèse d'une cellule souche totipotente s'appuie sur la description de cette cellule totipotente dans la couche basale urothéliale [31], la mise en évidence de cellules amphicrines au sein des tumeurs mixtes prostatiques [32, 33], et l'hypothèse de l'origine endodermique des cellules neuro-endocrines urinaires [34]. Elle est la plus en mesure d'expliquer la très forte fréquence des tumeurs mixtes, et elle a actuellement la faveur de la plupart des auteurs. Dans ce cas, la composition histologique de la tumeur dépendra des altérations génétiques et/ou d'interactions micro-environnementales (l'état de déplétion androgénique favorisera une différenciation neuro-endocrine des tumeurs prostatiques [35]).

L'hypothèse de la transformation maligne des cellules neuro-endocrines normales repose sur la séquence cellule normale - hyperplasie - tumeur et sur des travaux semblant démontrer que l'origine des cellules neuro-endocrines vésicales normales est la crête neurale via le paraganglion urogénital [36]. Il n'existe pas actuellement de preuve convaincante de la transformation néoplasique des cellules neuro-endocrines normales (différenciées et post-mitotiques) [37].

Enfin, l'hypothèse de la métaplasie d'une tumeur urothéliale de haut grade semble abandonnée.

B. Classification

Le système neuro-endocrine diffus ne possède pas, par définition, de structures tissulaires dotées d'une architecture propre. Il en résulte que, les TNE s'ordonnent selon des modalités inédites, néoplasiques au sens étymologique du terme. Il n'existe donc pas d'étalon permettant de diagnostiquer une TNE comme anaplasique ou différenciée. Ces tumeurs peuvent prendre un aspect hautement épithélial aussi bien que pseudo-sarcomateux.

Les tumeurs comportant un contingent neuro-endocrine sont classées en deux groupes : [98]

- TNE pure : plus de 90% des cellules tumorales expriment une différenciation neuro-endocrine
- TNE mixte : le contingent neuro-endocrine représente entre 10 et 90% de la tumeur.

La présence de cellules neuro-endocrines dispersées au sein d'une tumeur (contingent neuro-endocrine < 10%) n'a pas de valeur pronostique particulière [38].

Les tumeurs neuro-endocrines de vessie constituent un ensemble varié de tumeurs au sein d'un phénotype neuro-endocrine commun. Celui-ci regroupe un

- phénotype neuronal : fait de tumeurs habituellement dépourvues de cytokératines et contenant des neurofilaments (neuroblastome périphérique, phéochromocytome)
- phénotype épithélial, le plus fréquent, fait de tumeurs contenant des cytokératines, (tumeur carcinoïde, carcinome neuroendocrine à grandes cellules, carcinome neuroendocrine à petites cellules)

Les carcinomes neuro-endocrines (CNE) représentent la quasi-totalité des TNE de vessie. Les principales séries sont des carcinomes neuro-endocrines à petites cellules composées de 25 à 18 cas [39, 40,41, 42, 43].

La classification des carcinomes neuro-endocrines pulmonaires proposée par Travis [44] est recommandée par de nombreux auteurs pour les carcinomes neuro-endocrines d'autres localisations même si son intérêt pronostique n'y est pas toujours aussi bien démontré

C. Epidémiologie

1. Facteurs de risques

L'inhalation de la fumée de cigarette est directement impliquée dans 30 à 40% des tumeurs de vessie [45], et le taux global de cancers de vessie est en augmentation. Malgré cela le taux de carcinome neuro-endocrine à petites cellules semble stable dans le temps. Le même phénomène est noté pour le carcinome neuro-endocrine à petites cellules pulmonaire[46].

Les carcinogènes d'origine industrielle sont l'autre grande cause de tumeur de vessie, ils seraient responsables de 27 % des tumeurs vésicales. Il n'existe pas d'étude sur ces carcinogènes vésicaux différenciant les tumeurs neuro-endocrines. Pour les cancers bronchiques primitifs, le bis-chlorométhyl-éther et le radon présentent un risque relatif supérieur de carcinome neuro-endocrine à petites cellules [47].

Contrairement aux TNE prostatiques qui sont précédées dans un tiers des cas par un adénocarcinome, on ne retrouve que 7% d'antécédent de tumeur vésicale avant le diagnostic de TNE pour Abbas [48].

2. Fréquence

La détermination de la fréquence des tumeurs neuro-endocrines de vessie dépend des types tumoraux pris en compte (Tableau).

Séries	Nombre patients	Type histologique	Technique d'étude	Fréquence
BLOMJOUS 1989	18/3778	SCC	Morpho+IHC	0,48%
HOLMÅNG 1995	5/691	SCC	Morpho	0,70%
LOPEZ 1994	6/552	SCC-NE	Morpho+IHC	1%
VINCENDEAU 2002	4/463	SCC-NE	Morpho+IHC	0,85%
VINCENDEAU 2002	8/463	TNE	Morpho+IHC	1,7%

Tableau II : Evaluation de la fréquence des TNE de la vessie [98]

La fréquence des carcinomes neuroendocrines à petites cellules de vessie se situe entre 0,48% et 1% [40, 42, 50, 49]. La fréquence d'une différenciation neuroendocrine est estimée à 1,7% des tumeurs de vessie et cette différenciation est retrouvée dans 27,6% les tumeurs vésicales comportant un contingent peu différencié ou indifférencié [49].

La recherche d'une différenciation neuroendocrine par immunohistochimie est classiquement réalisée sur des contingents cellulaires à petites cellules par analogie avec les TNE pulmonaires. Mais un immunomarquage systématique de tous les contingents indifférenciés ou peu différenciés au sein des tumeurs de vessie semble mettre en évidence une répartition équilibrée entre carcinomes à petites et à grandes cellules [49].

D. Diagnostic

1. Présentation clinique

Les manifestations cliniques des TNE de vessie sont identiques à celles des tumeurs urothéliales [39, 40, 41]. Il y a une forte prédominance masculine. La tumeur survient principalement de la cinquième à la neuvième décennie avec un pic de fréquence entre 65 et 75 ans. Le symptôme révélateur le plus fréquent est une hématurie macroscopique. La forte fréquence d'un retentissement sur le haut appareil rend compte de l'agressivité de ces tumeurs. Il n'existe pas de spécificité radiologique des TNE vésicales [51].

La TNE de vessie présente les caractéristiques cystoscopiques d'une tumeur volontiers d'emblée infiltrante et agressive (nécrose, ulcération). Il n'existe pas de spécificité cystoscopique de ces tumeurs si ce n'est l'absence de TNE multifocale rapportée.

Les TNE issues du système neuro-endocrine diffus sont peu pourvoyeuses de syndrome paranéoplasiques. On dénombre dans la littérature :

- 5 hypercalcémies et 2 hypophosphorémies découvertes lors du bilan initial d'une TNE vésicale [40, 52, 53] (absence de métastases osseuses non précisée)
- 2 syndromes de Cushing [54, 55]
- 1 augmentation des alpha-foetoprotéines [48]
- 1 augmentation du CA 19-9 [65]
- 1 neuropathie sensitive associée à un anticorps anti-Hu [43]

La coexistence d'un syndrome paranéoplasique et d'une tumeur vésicale ne présume en rien de la nature neuro-endocrine de la tumeur vésicale ; Collins rapporte un syndrome pseudo-myasthénique de Lambert-Eaton chez un patient porteur d'une tumeur urothéliale [57].

2. Anatomopathologie

a. CYTOLOGIE

L'intérêt de la cytologie urinaire est décrit dans le cadre des carcinomes à petites cellules [58, 59, 60, 61, 62, 63]. Les résultats des 25 cas publiés sont regroupés dans le Tableau.

Ces résultats suggèrent que le carcinome à petites cellules ait une apparence cytologique distincte. La principale difficulté diagnostique est la coexistence de cellules urothéliales malignes dans les tumeurs mixtes qui, si elle permet le diagnostic de malignité, occulte la TNE. Dans un cas, une TNE pure est masquée par la présence d'une dysplasie urothéliale [58]. La sensibilité de la cytologie urinaire dans le cadre des TNE n'est pas connue.

Aspect cytologique	SCC	SCC + TCC	TCC ou Dysplasie	Total
TNE pure	6	0	1	7
TNE mixte	0	5	13	18
Total	6	5	14	25

(SCC : carcinome à petites cellules, TCC : carcinome urothélial)

(SCC : carcinome à petites cellules ; SCC-NE : carcinome à petites cellules avec différenciation neuro-endocrine ; TNE : tumeur neuro-endocrine ; Morpho : analyse morphologique en microscopie optique ; IHC : étude immunohistochimique comprenant au minimum des anticorps anti-chromogranine et anti-synaptophysine).

Tableau III : Aspects cytologiques des Carcinomes neuro-endocrines de la vessie [98]

Selli a décrit une augmentation de l'activité de la télomérase sur des cytologies urinaires et des prélèvements tissulaires de carcinomes neuro-endocrines à petites cellules [64].

b. Histologie standard

L'aspect microscopique des carcinomes neuro-endocrines de vessie ne présente pas de spécificité par rapport à la description référence des carcinomes neuro-endocrines pulmonaires [44], aussi bien au niveau architectural que cytologique. A l'exception de la dizaine de tumeurs carcinoïdes rapportées, il s'agit de tumeur de haut grade de malignité.

Le carcinome neuro-endocrine à petites cellules est une tumeur constituée de cellules de petite taille, rondes ou allongées, au rapport nucléo cytoplasmique élevé, qui s'agencent 'en nappes' diffuses, infiltrantes, avec souvent peu de stroma. Les noyaux sont hyperchromatiques, et une chromatine grossièrement granuleuse. Les nucléoles sont absents ou à peine visibles. Le nombre de mitoses est toujours élevé (supérieur à dix pour 2 mm², en moyenne quatre-vingt pour 2 mm²). La nécrose est constante, tantôt faite d'une multitude de nécroses monocellulaires, tantôt faite de larges plages de nécrose de coagulation. Une incrustation des parois vasculaires par du matériel hématoxyphile correspondant à des débris d'acide désoxyribonucléique (ADN), appelée phénomène d'Azzopardi, est assez souvent présente.

Parfois, les cellules sont sensiblement plus larges, polygonales, avec un cytoplasme plus abondant et les mêmes caractéristiques nucléaires. Il s'agit de cellules du type intermédiaire que l'on classe avec le carcinome à petites cellules.

Le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules est une entité rare qui n'a donné lieu qu'à deux descriptions spécifiques [65, 66].

c. Microscopie électronique

L'étude ultrastructurale est la technique de référence car elle permet de distinguer les cellules neuro-endocrines normales ou néoplasiques en raison de la présence de granules de sécrétion ou de petites vésicules claires analogues aux vésicules synaptiques des neurones [67, 68, 69, 31, 70]. Elle demeure peu utilisée en pratique courante de par le temps qu'elle nécessite, son coût, et les performances de l'immunohistochimie.

d. Immunohistochimie

L'immunohistochimie est la technique usuelle de mise en évidence des cellules neuro-endocrines, normales ou pathologiques. Son développement et l'utilisation en routine d'un panel de plus en plus large de marqueurs est à l'origine de l'importante augmentation du diagnostic des TNE de vessie. La performance de cette technique demeure liée au degré de différenciation neuro-endocrine de ces tumeurs [71].

Le plus ancien marqueur neuro-endocrine est la Neurone Specific Enolase (NSE). Manquant de spécificité, ce marquage a été remplacé dans la plupart des études par l'association d'un anticorps anti-chromogranine (A le plus souvent) et d'un anticorps anti-synaptophysine. Le diagnostic de TNE est posé devant la positivité d'au moins deux marqueurs [72]. L'anticorps anti-N-CAM (neural cell adhesion molecule) peut être associé pour le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines peu différenciées [73].

3. Diagnostic différentiel

En présence d'une tumeur mixte neuro-endocrine et urothéliale, l'origine vésicale de la lésion paraît très probable.

Une localisation secondaire vésicale d'une TNE d'autre origine est exceptionnelle. Il est nécessaire de rechercher systématiquement une TNE prostatique avec envahissement vésical (toucher rectal, PSA, et recherche d'une composante adénocarcinomeuse par un immunomarquage avec le PSA et les phosphatases acides prostatiques) [74]. De même, un cancer primitif pulmonaire [75] ou cutané [76] ont été décrits, nécessitant un examen clinique complet et une radiographie pulmonaire voire un scanner thoracique.

Les carcinomes neuro-endocrines à petites cellules doivent être différenciés des autres tumeurs à petites cellules rondes (Lymphome et leucémie, Neuroblastome olfactif, Carcinome à petites cellules de Merkel, Mélanome à petites cellules, Tumeurs extra médullaire à cellules myéloïdes) et, en particulier, d'une localisation vésicale de lymphome.

4. Stade Tumoral

L'évaluation du stade tumoral au diagnostic rend compte de l'agressivité des TNE de vessie puisque sur 109 tumeurs neuro-endocrines de vessie analysables dans la littérature [98], une seule n'infiltré pas le muscle vésical (T1), 94,4% sont T2 ou T3 et 5 sont T4. De même, 55,4% des TNE vésicales ne sont plus localisées lors du diagnostic (sur 148 tumeurs, sans bilan d'extension exhaustif le plus souvent). Les localisations secondaires préférentielles sont l'os (44%), le foie (34%), le poumon (21%), et le cerveau (11%).

Les tumeurs neuro-endocrines de stade T1 (TNM 1997), comme toutes les tumeurs de vessie non-urothéliales, doivent être prise en charge comme des tumeurs infiltrantes [98].

5. Bilan pré-thérapeutique

L'histoire naturelle des TNE se caractérise par une dissémination à distance précoce, la recherche des métastases doit être exhaustive avant le début de traitement. D'autant que l'extension tumorale à distance est le principal facteur pronostique de ces tumeurs [49]. Une scintigraphie osseuse, une tomодensitométrie thoraco-abdominale et cérébrale doivent être systématiques. La scintigraphie au MIBG (méta-iodo-benzyl-guanidine) ne détecte que les TNE de phénotype neuronal et n'a donc pas sa place dans le bilan des carcinomes neuro-endocrines.

Aucun marqueur tumoral n'a démontré de spécificité ni de sensibilité suffisante pour permettre un diagnostic précoce de la maladie [46]. Malgré tout, la NSE (neuron specific enolase) apparaît comme le meilleur marqueur tumoral sérique des TNE [77]. Son intérêt a été évalué dans le carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules : la NSE est augmentée dans 50% des formes localisées et dans 87% des formes disséminées. Son taux évolue parallèlement à la réponse au traitement. L'ascension précoce dès la première cure, par syndrome de lyse tumorale, permet de prédire la réponse ultérieure à la chimiothérapie [78]. La réascension du taux de NSE précède souvent la récurrence clinique. A noter que le taux de NSE peut être artificiellement augmenté en cas d'hémolyse du prélèvement.

E. Prise en charge thérapeutique et pronostic

1. Survie et facteurs pronostiques

La moyenne de survie des patients traités pour une TNE de vessie varie entre 6,2 et 13,8 mois [40, 41, 43, 49].

Toutes thérapeutiques confondues, le taux de décès est estimé à 68,7%, dont 79,8% avant 18 mois (sur 144 cas). Seulement 22,9% des patients sont vivants sans tumeur dont 51,5% à 2 ans et 36,3% à 5 ans [43].

Comme dans les carcinomes pulmonaires à petites cellules, les récurrences surviennent dans les deux premières années. Il n'est pas rapporté de récurrence tardive (supérieure à 5 ans).

Le confinement de la tumeur à la vessie ou sa dissémination est le seul facteur pronostique pré-thérapeutique [79, 49].

2. Traitement

L'absence de codification thérapeutique en raison de la rareté de ces tumeurs conduit à une profusion de protocoles incluant de façon variable chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Il n'existe pas d'étude randomisée. De plus, il est parfois difficile de différencier, dans la littérature, les traitements à visée curative des traitements palliatifs.

a. TNE vésicale disséminée

Le traitement repose sur une polychimiothérapie. En cas de contre-indication de la chimiothérapie ou en cas d'échec, la radiothérapie reste la meilleure option pour les tumeurs symptomatiques [80].

Si la tumeur est mixte, le protocole chimiothérapeutique doit être actif sur les deux contingents. Le protocole M-VAC (méthotrexate, cisplatine, doxorubicine et vinblastine) fait référence pour les tumeurs urothéliales en terme de taux de réponse, de survie sans récurrence et de survie globale [81, 82]. Il contient trois des drogues réputées les plus actives dans le carcinome pulmonaire à petites cellules et utilisées dans la plupart des protocoles (cisplatine, doxorubicine et vinblastine). Trois cas de rémission complète de carcinomes neuro-endocrines mixtes de vessie, avec envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé et traités par M-VAC ont été publiés avec 1, 2,5, et 9 ans de suivi [83, 84].

Si la tumeur est neuro-endocrine pure, on peut s'orienter vers un protocole ayant démontré une efficacité maximale dans les carcinomes neuro-endocrines extra-pulmonaires. Le traitement de référence est l'association étoposide-cisplatine [85]. Le taux de réponse tumorale est élevé, de l'ordre de 40 à 70%. La réponse au traitement est précoce et il n'est probablement pas utile de poursuivre la chimiothérapie en l'absence de réponse après trois cycles [86]. La durée moyenne de ces réponses est de l'ordre d'un an. La plupart des patients rechutent et la survie à 2 ans est inférieure à 20% [87, 88, 89].

Davis [90] a publié un cas de rémission complète (2 ans de suivi) d'un carcinome neuro-endocrine pur de vessie, avec envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé, traité par six cycles de cisplatine-étoposide.

b. TNE vésicale semblant localisée

Après un bilan d'extension optimal négatif, la tumeur neuro-endocrine est considérée comme localisée. Malgré tout, le risque de micro-métastases est important, entraînant le développement secondaire de métastases à distance [91].

Dans ce cas, le contrôle local de la tumeur par une chirurgie ou par une association radio-chirurgicale n'influencera pas la survie de ces patients. Toutefois, Holmang présente des résultats intéressants avec 28% de survie à 10 ans sur 18 patients traités par l'association d'une résection endoscopique complète initiale ou d'une chirurgie radicale et d'une radiothérapie (de 51 à 67 Gy) pour des tumeurs classées de pT2M0 à pT4M0 [42]. Ces résultats n'ont pas été confirmés.

Le traitement de première intention repose sur l'association polychimiothérapie et cysto-prostatectomie radicale. La chimiothérapie première permet le traitement précoce des micro-métastases, la chirurgie première a pour avantage de réduire au maximum le volume tumoral visé par la chimiothérapie mais comme inconvénient de reporter celle-ci, parfois de façon prolongée. Angulo rapporte 40% de survie sans récurrence à 5 ans sur 16 patients traités par chirurgie et protocole M-VAC [79]. De même, quatre des cinq patients présentés par Grignon [41] sont vivants sans récurrence avec un recul de 10 à 51 mois.

L'alternative est l'association polychimiothérapie et radiothérapie externe. Lohrisch [92] a traité 10 patients par chimiothérapie (cisplatine-méthotrexate-vinblastine si TNE mixte, étoposide-cisplatine si TNE pure) et radiothérapie (de 35 à 64 Gy) et obtient 70% de survie à 2 ans et 44% à 5 ans. Quatre des cinq patients décrits par Bastus [93] sont vivants avec un suivi de 27 à 60 mois. Oblon [94] rapporte un cas de rémission complète avec un suivi de 4,5 ans.

Il est important de signaler que sur les neuf patients vivants de Lohrisch et Bastus, quatre (45%) ont présenté une récurrence tumorale urothéliale nécessitant un traitement endoscopique ou une cystectomie. La surveillance vésicale de ces patients doit donc être particulièrement rigoureuse.

Enfin, en 2002, Théodore [95] rapporte une survie sans récurrence chez 7 patients avec un recul moyen de 40 mois pour des carcinomes neuro-endocrines T2-T3, N0-N2, avec l'association chirurgie (2 cystectomies totales et 5 RTUV) à une chimiothérapie adjuvante 'Etoposide-Cisplatine '. Dans la même série, 2 patients ayant eu une cystectomie totale (T2aN0, T3aN0), sans chimiothérapie, ont développé des métastases systémiques à 6 et 10 mois.

II. EXPERIENCE DU SERVICE UROLOGIE A

Les tumeurs neuroendocrines de vessie représentent 0,5 à 1% de toutes les tumeurs de vessie [40, 42]. Ces tumeurs sont dominées par les carcinomes neuroendocrines à petites cellules, tandis que les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sont probablement sous-estimés vu l'absence d'étude immunohistochimique systématique, car en pratique la recherche d'une différenciation neuroendocrine d'une tumeur vésicale est classiquement réalisée sur des contingents cellulaires à petites cellules par analogie avec les tumeurs neuroendocrines pulmonaires [98]. Dans notre série, il s'agissait d'un CNE à petites cellules dans 3 cas et d'un CNE à grandes cellules dans 2 cas.

Il s'agit soit de TNE pures, soit de tumeurs impures associées dans 41 à 50% des cas à un autre contingent tumoral, urothélial plus rarement adénocarcinomateux [48, 39]. Dans notre série on avait 1 seul cas de TNE impure associé à un contingent urothélial (composante neuro-endocrine à 45%).

Les TNE de la vessie surviennent habituellement entre la 5^{ème} et la 9^{ème} décennie avec une prédominance masculine (sex-ratio de 3,6). Le tabagisme a été rapporté dans 67% des cas [48, 39]. Les mêmes constatations ont été retrouvées dans notre série.

Sur le plan clinique, les TNE de vessie se manifestent par des signes peu spécifiques, les patients consultent pour une hématurie éventuellement associée à une pollakiurie, parfois pour un syndrome paranéoplasique (Syndrome de Lambert Eaton, syndrome de Cushing, hypercalcémie ou hypophosphatémie) [48, 101]. Dans notre série le maître symptôme était l'hématurie macroscopique, associée soit à un syndrome irritatif ou un syndrome obstructif. Par contre, Aucun de nos malades ne présentait un syndrome paranéoplasique.

La cystoscopie montre une lésion n'ayant aucun caractère permettant d'évoquer le diagnostic.

L'antigène Ki67 qui est un marqueur associé à l'ADN et aux protéines non histoniques, ne se trouve que dans le noyau des cellules en cycle cellulaire et dont l'expression varie au cours de ce dernier. Le pourcentage de cellules Ki67 positives est corrélé aux paramètres d'agressivité ou de progression tumorale. Dans notre série de cas l'immunomarquage par l'anticorps anti-Ki67 a été réalisée chez un patient et a retrouvé un pourcentage de 70%.

<2% Bas Grade	3-20% Moyen Grade	>20% Haut Grade
---------------	-------------------	-----------------

L'examen anatomopathologique retrouve une prolifération tumorale indifférenciée de petites cellules basophiles s'organisant en cordons, en travées ou réalisant des aspects de pseudo-rosettes pour les CNE à petites cellules. Or, pour les TNE à grandes cellules, les cellules sont de grande taille (noyau > 33 µm ou 3 petits lymphocytes); l'architecture est trabéculaire, en massif ou en pseudo-rosette avec parfois une disposition palissadique. L'activité mitotique est élevée (supérieure à 10 mitoses par 10 champs au fort grossissement). Il existe des foyers de nécrose extensive et la tumeur a tendance à être diffusément invasive

Devant cet aspect histologique plusieurs diagnostics différentiels doivent être éliminés : un carcinome urothélial indifférencié de haut grade de malignité mais qui peut s'associer à une composante neuroendocrine, un lymphome malin non hodgkinien primitif ou secondaire et surtout la métastase vésicale d'un carcinome indifférencié, particulièrement d'origine prostatique.

Dans un premier temps, on affirme le caractère épithélial de la tumeur par la positivité des marqueurs épithéliaux (cytokératine et antigène épithélial membranaire (EMA)) et la négativité de l'antigène leucocytaire commun.

Puis dans un deuxième temps, on confirme le diagnostic de CNE de vessie en affirmant la nature neuroendocrine de la tumeur qui apparaît positive pour les marqueurs neuroendocrines (Neurone Specific Enolase, Chromogranine A et Synaptophysine) et une négativité de l'anticorps anti-PSA qui élimine la métastase d'un carcinome prostatique.

Dans les formes très indifférenciées, les cellules tumorales peuvent rester négatives pour les marqueurs immunohistochimiques. Les colorations argentiques et l'analyse ultra structurale en microscope électronique peuvent alors être utilisées et retrouvent les granules neurosécrétoires spécifiques bien limités de 150 à 250 nanomètres.

Dans notre série, l'immunomarquage à la synaptophysine était positif chez tous nos patients, associé à un marquage positif à la chromogranine chez 3 patients, à la cytokératine chez 1 patient (au niveau de la composante urothéliale), et au CD56 chez 1 patient. Par contre le dosage du PSA n'a pas été réalisé chez nos malades.

Du fait de leur haut potentiel métastatique ganglionnaire, hépatique, osseux, pulmonaire, cérébral, surrénalien, splénique ou péritonéal, une TDM abdomino-pelvienne, une tomодensitométrie thoracique et une scintigraphie osseuse s'imposent avant toute thérapeutique. La TDM thoracique permet en outre d'éliminer un carcinome neuroendocrine primitif pulmonaire. Une TDM-TAP a été réalisée chez tous nos patients, associée à une scintigraphie osseuse chez deux patients.

Par analogie au carcinome à petites cellules du poumon, certains auteurs recommandent de distinguer des tumeurs localisées et des tumeurs disséminées, et de ne pas utiliser la classification TNM [8]. Dans notre série, le diagnostic a été fait alors que la tumeur était localement évoluée ou métastatique dans quatre cas. En effet, ces tumeurs sont agressives et sont découvertes à un stade évolué dans plus de 70% des cas et métastatiques dans 28 à 50% des cas. Les métastases ont été décrites dans les ganglions, foie, os, poumons et encéphale. Dans notre série la localisation métastatique était pulmonaire et hépatique chez deux patients [102,103].

La présence de métastases au moment du diagnostic est un facteur de mauvais pronostic [91], bien que CHENG [83] rapporte une survie de plus de 9 ans chez un patient ayant des métastases. Mais il s'agit là d'un cas isolé.

Vu la rareté des TNE de la vessie, il n'existe pas actuellement de protocoles thérapeutiques codifiés.

- Le traitement des TNE vésicale disséminées repose sur une polychimiothérapie à base de étoposide-cisplatine en cas de TNE pures, et M-VAC ((méthotrexate, cisplatine, doxorubicine et vinblastine) en cas de TNE impures, et une radiothérapie en cas d'échec ou de contre-indication à la chimiothérapie [80].
- Trois cas de rémission complète de carcinomes neuro-endocrines mixtes de vessie, avec envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé et traités par M-VAC ont été publiés [83, 84].

- Pour les TNE vésicales localisée, le traitement de première intention repose sur une cystoprostatéctomie radicale associée à une polychimiothérapie.

Angulo rapporte 40% de survie sans récurrence à 5 ans sur 16 patients traités par chirurgie et protocole M-VAC [79].

Pour Grignon [41] quatre des cinq patients qu'il a présentés sont vivants sans récurrence avec un recul de 10 à 51 mois.

Le traitement de deuxième intention repose sur une association entre une polychimiothérapie et une radiothérapie externe

Lohrisch [92] a présenté 10 patients traités par chimiothérapie (cisplatine-méthotrexate-vinblastine en cas de TNE mixte, étoposide-cisplatine en cas de TNE pure) et radiothérapie (de 35 à 64 Gy) et obtient 70% de survie à 2 ans et 44% à 5 ans.

Quatre des cinq patients décrits par Bastus [93] sont vivants avec un suivi de 27 à 60 mois.

Oblon [94] rapporte un cas de rémission complète avec un suivi de 4,5 ans.

Dans notre série de cas, un patient a bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante, précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante (2 cures de VP16-CDDP), deux patients ont bénéficié d'une chimiothérapie exclusive, un patient a bénéficié d'une CPT suivie d'une chimiothérapie adjuvante, et pour un patient on n'a pas pu avoir de données concernant le traitement.

Le recul moyen était de 9 mois et 12 jours avec un minimum de 4 mois et un maximum de 19 mois



La quasi-totalité des tumeurs neuroendocrines de vessie sont des carcinomes de haut grade de malignité. La fréquence de ces carcinomes neuroendocrines serait augmentée par l'étude immunohistochimique systématique de tous les contingents tumoraux indifférenciés ou peu différenciés au sein des tumeurs de vessie.

Ce dépistage de contingents neuroendocrines vésicaux est justifié par la prise en charge spécifique de ces tumeurs. En effet, l'histoire naturelle des carcinomes neuroendocrines, mixtes ou purs, semblent marquée par une dissémination à distance précoce nécessitant un bilan d'extension exhaustif. S'il n'existe pas de marqueur tumoral sérique des tumeurs de vessie, la NSE permet un suivi thérapeutique des tumeurs neuroendocrines.

Une polychimiothérapie à base de sels de platine est le traitement de référence des formes disséminées de tumeurs neuroendocrines de vessie. Le traitement des formes localisées doit prendre en compte la fréquence élevée de micro-métastases et repose sur l'association d'une polychimiothérapie à une chirurgie radicale ou sur une radio-chimiothérapie.

La valeur pronostique des traitements proposés dans la prise en charge des TNE vésicales n'est pas établie. Il n'existe ni étude randomisée entre les différents traitements, ni série basée sur un protocole prospectif.

Parmi les études rétrospectives, le plus souvent, les différents traitements utilisés - chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie - ne sont pas prédictifs de la survie [39, 40, 41, 92, 43, 49]. Pour Mackey [91], une chimiothérapie comportant du cisplatine a une valeur pronostique indépendante. L'auteur note toutefois que les patients ayant reçu une chimiothérapie avaient un meilleur performance status. Enfin, pour Angulo [79], la réalisation d'une chimiothérapie ou d'une cystectomie sont des facteurs indépendants de bon pronostic et la radiothérapie est un facteur de mauvais pronostic (car probablement souvent utilisée à titre palliatif).



RESUME :

Titre : Tumeurs neuroendocrine de la vessie : à propos de cinq cas

Auteur : KHALIPHA Mohammed

Mots-clés : Neuroendocrine, cancer, vessie, traitement, pronostic

Le carcinome neuroendocrine de la vessie est une entité histologique rare, caractérisée par une dissémination métastatique rapide et un pronostic défavorable.

Le but de ce travail était d'analyser les caractéristiques cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques du carcinome neuroendocrine de la vessie.

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 5 patients (4 de sexe masculin et 1 de sexe féminin) hospitalisés au service d'Urologie A du CHU Ibn Sina durant la période entre janvier 2006 et juin 2016.

L'âge médian était de 63 ans.

Les résultats anatomopathologiques ont retrouvé une TNE pure à petites cellules chez 2 patients, une TNE impure associée à une composante urothéliale chez un patient et une TNE pure à grandes cellules chez 2 patients.

Deux cancers étaient métastatiques d'emblée.

Sur le plan thérapeutique, une RTUV a été réalisé chez tous nos patients associés à :

- Une chimiothérapie chez 2 patients.
- Une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une radio-chimio-concomitante chez un patient.
- Une CPT suivie d'une chimiothérapie chez un patient.
- Et pour un patient on n'a pas pu avoir de données.

Le recul moyen était de 9.4 mois.

La prise en charge des carcinomes neuroendocrines de la vessie n'est pas standardisée, plusieurs moyens thérapeutiques ont été proposés : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

ABSTRACT:

Title: Neuroendocrine tumors of the bladder: about five cases

Author: KHALIPHA Mohammed

Keywords: Neuroendocrine, cancer, bladder, treatment, prognosis

Neuroendocrine carcinoma of the bladder is a rare histological entity, characterized by the ability to metastasize quickly and associated with a poor prognosis.

The purpose of this study was to analyze the clinical, histological, therapeutic and prognostic characteristics of neuroendocrine carcinoma of the bladder.

We conducted a retrospective study collecting data from the medical records of 5 patients (4 males and 1 female) in the Department of Urology A, at the Ibn Sina University Hospital during the period between January 2006 and June 2016.

The average age was 63 years.

The histopathological results showed a pure small cell neuroendocrine tumor in 2 cases, an impure small cell neuroendocrine tumor associated with an urothelial component in one case and a pure large cell neuroendocrine tumor in 2 patients.

Therapeutically, a TURB was performed in all cases associated with Chemotherapy in 2 cases, Neo-adjuvant chemotherapy followed by radio-chemo-concomitant therapy in 1 case, a radical cystoprostatectomy followed by chemotherapy in 1 case, and in 1 case we couldn't get any more data.

For two patients metastases were present at initial diagnosis. In one case, cystectomy was performed followed by neoadjuvant chemotherapy; chemoradiotherapy was performed in two cases and palliative chemotherapy in the other two cases.

The average follow-up was 9.4months.

The management of neuroendocrine carcinoma of the bladder is not standardized; several therapeutic options have been proposed: surgery, radiation therapy and chemotherapy.

ملخص

العنوان: الأورام العصبية الصماوية للمثانة: حول خمس حالات

الكاتب: الخليفة محمد

الكلمات الأساسية: الأورام العصبية، السرطان، المثانة، العلاج، التنبؤ

تعتبر الأورام العصبية الصماوية للمثانة نوعا هيستولوجيا نادرا، يتميز بقدرة انتشار نقيلي سريعة وتنبؤ سلبي.

يهدف عملنا هذا إلى وضع النقاط على المميزات السريرية والنسجية والعلاجية والتنبؤية لهذه الأورام.

لقد قمنا بدراسة رجعية ضمت 5 حالات (4 ذكور وأنثى واحدة) تم علاجها بمصلحة جراحة المسالك البولية "أ" بمستشفى ابن سينا بالرباط خلال الفترة الممتدة بين يناير 2006 ويونيو 2016.

متوسط عمر هذه الحالات عند التشخيص كان 63 سنة.

أكدت نتائج التشريح الدقيق وجود:

- ورم عصبي صماوي (خالص) صغير الخلايا عند مريضين.
 - ورم عصبي صماوي صغير الخلايا مرفوق بسرطان الظاهرة البولية عند مريض واحد.
 - ورم عصبي صماوي كبير الخلايا عند المريضين المتبقين
- في حالتين وجدنا أن الورم كان منتشرا نقليا منذ بداية التشخيص.
- على مستوى العلاج قمنا باستئصال خلال إحليلي بالمنظار للورم:
- علاج كيميائي عند مريضين
 - استئصال جراحي للمثانة والموثة متبوع بعلاج كيميائي مساعد عند مريض واحد.
 - علاج كيميائي قبلي مساعد، متبوع بعلاج كيميائي مصحوب بالأشعة عند مريض واحد.
 - وبالنسبة لمريض واحد لم نتمكن من الحصول على بيانات إضافية.

بلغ متوسط المتابعة 9.4 شهرا.

وسائل علاج الأورام العصبية الصماوية للمثانة ليست موحدة، من بينها: الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي.



Bibliographie

- [1] DELELLIS RA, TISCHLER AS. The dispersed neuroendocrine cell system. In: « Functional Endocrine Pathology». Kovacs K, Asa SL, ed. Blackwell Scientific Publications. Boston. 1991. pp. 493-508.
- [2] LEWIS PD (ed.). The endocrine system. Churchill Livingstone, 1996.
- [3] NYLEN ES, BECKER KL. The diffuse neuroendocrine system. In: « Principles and practice of endocrinology and metabolism», second ed. KL Becker ed. JB. Lippincot Company, Philadelphia 1995.
- [4] PEARSE AGE. The cytochemistry and ultrastructure of poly peptide hormone-producing cells of the APUD series, and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem 1969; 17:303-13.
- [5] BOLANDE RP. The neurocristopathies. A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. Hum Pathol 1974 ; 5 : 409-29.
- [6] LE DOUARIN N. On the origin of pancreatic endocrine cells. Cell 1988 ; 53 : 169-71.
- [7] MOYANA TN. Gastrointestinal endocrine cells and carcinoids. Histogenetic and pathogenetic considerations. Patho Annu 1995 ; part. I, 227-46.
- [8] MOYANA TN, SATKUNAM M. A comparative immunohistochemical study of jejunoileal and appendiceal carcinoids: implication for histogenesis and pathogenesis. Cancer 1992 ; 70 : 1081-88.
- [9] SIDHU GS. The endodermal origin of the digestive and respiratory tract APUD cells. Histopathologic evidence and review of the literature. Am J Pathol 1979 ; 96 : 5-20.
- [10] CAPELLA C, HEITZ PU, HÖFFLER H, SOLCIA E, KLÖPPEL G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch. 1995 ; 425 : 547-60.

- [11] LOY TS, DARKOW GVD, QUESENBERRY JT. Immunostaining in the diagnosis of pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 173-82.
- [12] DOULLAY F, BRICOT R, DOR AM, CHAYVIALLE JA, BERGER F, CONTE-DEVOLX B. Tumeur maligne endocrine du pancréas associée à des taux sériques élevés de thyrocalcitonine. *Presse Med* 1992 ; 21 : 1566-8.
- [13] NYLEN ES, BECKER KL. The diffuse neuroendocrine system. In: « Principles and practice of endocrinology and metabolism », second ed. KL Becker ed. JB. Lippincot Company, Philadelphia 1995.
- [14] HAMID QA, CORRIN B, SHEPPARD MN et al. Expression of chromogranin A mRNA in small cell carcinoma of the lung. *J Pathol* 1991 ; 163 : 292-7.
- [15] PERKINS PL, Mc LEOD MK, JIN L et al. Analysis of gastrinomas by immunohistochemistry and in situ hybridization histochemistry. *Diagn Mol Pathol* 1992 ; 1, 155-64.
- [16] HAUSER H, WOLF G, URANUS S, KLIMPFINGER M. Neuroendocrine tumours in various organ system in a ten-year period. *Eur J Surg Oncol* 1995 ; 21 : 297 - 300 .
- [17] DEMONTPREVILLE V T, MACCHIARINIP, DULMET E. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) : a clinicopathologic study of fourteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 111, 134-41.
- [18] IBRAHIM NB, BRIGGS JC, CORBISHLEY CM. Extra-pulmonary oat cell carcinoma. *Cancer* 1984 ; 54 : 1645 - 61.
- [19] REMICK SC, HAFEZ R, CARBONE PP. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Medicine* 1987 ; 66 : 457- 71 .

- [20] SCOPSI L, ANDREOLA S, SACCOZI R, et al. Argyrophilic carcinoma of the male breast. A neuroendocrine tumor containing predominantly chromogranin B (secretogranin 1). *Am JS urg Pathol* 1991 ; 15 : 1063-71.
- [21] TÊTU B, ROJY, AYALA AG, JOHNSON DE, LOGOTHTIS CJ, ORDONEZ NG. Small cell carcinoma of the prostate part 1. A clinico-pathologic study of 20 cases. *Cancer*, 1987 ; 59 : 1803-9.
- [22] FETISSOF F, BENATRE A, DUBOIS MP, LANSON Y, ARBEILLE-BRASSART B, JOBARD P. Carcinoid tumor occurring in a teratoid malformation of the kidney. *Cancer*, 1984 ; 54 : 2305-8.
- [23] HEYMANN MF, MOREAU A, CHETRITT J, MURAT A, LEBORGNE J, LE NEEL JC, VISET J, LE BODIC MF. Etude anatomopathologique avec immunohistochimie de 61 tumeurs endocrines pancréatiques chez 16 patients atteints de néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM 1). *Ann Pathol* 1996, 16, 167-73.
- [24] Williams ED, Siebenmann RE, Sobin LH. Types histologiques des tumeurs endocrines. Organisation Mondiale de la Santé. Genève 1980.
- [25] GOULD VE, LINNOILA J, MEMOLI VA, WARREN WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias and neoplasms. *Lab Invest* 1983 ; 49 : 519-37.
- [26] TRAVIS WD, LINNOILA RI, TSOKOS MG et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. *Am J surg Pathol* 1991 ; 15 : 529-53.
- [27] GAFFEY MJ, MILLS SE, LACK EE. Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 1990 ; 14 : 1010 - 23.

- [28] RINDI G, LUINETTI O, CORNAGGIA M, CAPELLA C, SOLCIA E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993 ; 104 : 994-1006.
- [29] SOL CIA E, FIOCCA R, RINDI G, et al. Endocrine tumours of the small and large intestine. *Path Res Pract* 1995 ; 191 : 366-72.
- [30] WICK MR, WHEATHERBY RP, WEILAND L H. Small cell neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: clinical, histologic and ultrastructural study and immunohistochemical comparison with cloacogenic carcinoma. *Hum Pathol* 1987 ; 18 : 9- 21 .
- [31] KIM C.K., LIN J.I., TSENG C.H. : Small cell carcinoma of urinary bladder. Ultrastructural study. *Urology*, 1984 ; 24 : 384-386.
- [32] BONKHOFF H. : Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue : morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate Suppl.*, 1998 ; 8 : 18-22.
- [33] BONKHOFF H., STEIN U., REMBERGER K. : Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers. *Hum. Pathol.*, 1994 ; 25 : 42-46.
- [34] LE DOUARIN N.M. : On the origin of pancreatic endocrine cells. *Cell*, 1988 ; 53 : 169-171.
- [35] KADMON D., THOMPSON T.C., LYNCH G.R., and SCARDINO P.T. : Elevated plasma chromogranin-A concentrations in prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 1991 ; 146 : 358-361.

- [36] AUMULLER G., LEONHARDT M., JANSSEN M., KONRAD L., BJARTELL A., ABRAHAMSSON P.A. : Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. *Urology*, 1999 ; 53 : 1041-1048.
- [37] ATHER M.H., ABBAS F. : Prognostic Significance of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer. *Eur. Urol.*, 2000; 38 : 535-542.
- [38] BURTON E.M., SCHELLHAMMER P.F., WEAVER D.L., and WOOLFITT R.A. : Paraganglioma of urinary bladder in patient with neurofibromatosis. *Urology*, 1986 ; 27 : 550-552.
- [39] ALI S.Z., REUTER V.E., ZAKOWSKI M.F. : Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer*, 1997 ; 79 : 356-361.
- [40] BLOMJOUS C.E., VOS W., DE VOOGT H.J., VAN DER VALK P., and MEIJER C.J. : Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer*, 1989 ; 64 : 1347-1357.
- [41] GRIGNON D.J., RO J.Y., AYALA A.G., SHUM D.T., ORDONEZ N.G., LOGOTHETIS C.J., JOHNSON D.E., MACKAY B. : Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer*, 1992 ; 69 : 527-536.
- [42] HOLMANG S., BORGHEDE G., JOHANSSON S.L. : Primary small cell carcinoma of the bladder : a report of 25 cases. *J. Urol.*, 1995 ; 153 : 1820-1822.
- [43] TRIAS I., ALGABA F., CONDOM E., ESPANOL I., SEGUI J., ORSOLA I., VILLAVICENCIO H., GARCIA DEL MURO X. : Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur. Urol.*, 2001, 39 : 85- 90

- [44] TRAVIS W.D., GAL A.A., COLBY T.V., KLIMSTRA D.S., FALK R., KOSS M.N. : Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum. Pathol.*, 1998 ; 29 : 272-279.
- [45] DESGRANDCHAMPS F. : Epidémiologie des tumeurs épithéliales de vessie. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale NéphrologieUrologie*. Paris, Elsevier, 1995 ; 5.
- [46] SCHULLER M.P., URBAN T., LEBEAU B. : Carcinome bronchopulmonaire à petites cellules. in *Encycl. Med. Chir. Pneumologie*. Paris, Elsevier, 1996 ; 8.
- [47] IVES J.C., BUFFLER P.A., GREENBERG S.D. : Environmental associations and histopathologic patterns of carcinoma of the lung : the challenge and dilemma in epidemiologic studies. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983 ; 128 : 195-209.
- [48] ABBAS F., CIVANTOS F., BENEDETTO P., SOLOWAY M.S. : Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*, 1995 ; 46: 617-630.
- [49] VINCENDEAU S., RODRIGUEZ A., MANUNTA A., MORIN G., GUIRAUD P., GUILLÉ F., LOBEL B., PATARD J. : Frequency and pronostic value of neuroendocrine component in undifferentiated tumors of the bladder. *Eur. Urol.*, 2002, supp. 1, 80.
- [50] LOPEZ J.I., ANGULO J.C., FLORES N., TOLEDO J.D. : Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. *Br. J. Urol.*, 1994 ; 73 : 43-49.
- [51] BLUNT D.M., SANSOM H.E., KING D.M. : Imaging of small cell carcinoma of the male urogenital tract. *Clin. Radiol.*, 1996 ; 51 : 724-727.

- [52] CRAMER S.F., AIKAWA M., CEBELIN M. : Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 1981 ; 47 : 724-730.
- [53] REYES C.V., SONERU I. : Small cell carcinoma of the urinary bladder with hypercalcemia. *Cancer*, 1985 ; 56 : 2530-2533.
- [54] CAREY R.M., VARMA S.K., DRAKE C.R., JR., THORNER M.O., KOVACS K., RIVIER J., VALE W. : Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome. A clinical, morphologic, and biochemical study. *N. Engl. J. Med.*, 1984 ; 311 : 13-20.
- [55] PARTANEN S., ASIKAINEN U. : Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum. Pathol.*, 1985 ; 16 : 313-315.
- [56] KURODA N., HAYASHI Y., NISHIDA Y., ITOH H. : Combined small and transitional cell carcinoma of the urinary bladder with CA19-9 production. *Pathol. Int.*, 1999 ; 49 : 462-467.
- [57] COLLINS D.R., CONNOLLY S., BURNS M., OFFIAH L., GRAINGER R., WALSH J.B. : Lambert-eaton myasthenic syndrome in association with transitional cell carcinoma : a previously unrecognized association. *Urology*, 1999 ; 54 : 162.
- [58] ACS G., GUPTA P.K., BALOCH Z.W. : Cytomorphology of highgrade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract. *Diagn. Cytopathol.*, 2000 ; 23 : 92-96.
- [59] BORGHI L., BIANCHINI E., ALTAVILLA G. : Undifferentiated small-cell carcinoma of the urinary bladder : report of two cases with a primary urinary cytodiagnosis. *Diagn. Cytopathol.*, 1995 ; 13: 61-65.

- [60] MCRAE S., GARCIA B.M. : Cytologic diagnosis of a primary pure oat cell carcinoma of the bladder in voided urine. A case report. *Acta. Cytol.*, 1997 ; 41 : 1279-1283.
- [61] ROLLINS S., SCHUMANN G.B. : Primary urinary cytodiagnosis of a bladder small-cell carcinoma. *Diagn. Cytopathol.*, 1991 ; 7 : 79-82.
- [62] VAN HOEVEN K.H. ARTYMYSHYN R.L. : Cytology of small cell carcinoma of the urinary bladder. *Diagn. Cytopathol.*, 1996 ; 14: 292-297.
- [63] YAMAGUCHI T., IMAMURA Y., SHIMAMOTO T., KAWADA T., NAKAYAMA K., TOKUNAGA S., YASUDA M. : Small cell carcinoma of the bladder. Two cases diagnosed by urinary cytology. *Acta. Cytol.*, 2000 ; 44 : 403-409.
- [64] SELLI C., GELMINI S., SCOTT C.A., CRISCI A., GIANNARINI G., ORLANDO C. : Evidence for elevated telomerase activity in small cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 2000 ; 56 : 331.
- [65] ABENOZA P., MANIVEL C., SIBLEY R.K. : Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation of the urinary bladder. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1986 ; 110 : 1062-1066.
- [66] HAILEMARIAM S., GASPERT A., KOMMINOTH P., TAMBOLI P., AMIN M. : Primary, pure, large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Mod. Pathol.*, 1998 ; 11 : 1016-1020.
- [67] ASAMI H., ITO Y., AIDA J.S., OKADA Y., TAKAGI K., KOIKE N., SAKAMOTO A., YOKOSE T. : Small cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder : a cytodiagnostic case report of its variant type. *Pathol. Int.*, 1997 ; 47 : 876-882.

- [68] CHRISTOPHER M.E., SEFTEL A.D., SORENSON K., RESNICK M.I. : Small cell carcinoma of the genitourinary tract : an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J. Urol.*, 1991 ; 146 : 382-388.
- [69] DAVIS B.H., LUDWIG M.E., COLE S.R., PASTUSZAK W.T. : Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder : report of three cases with ultrastructural analysis. *Ultrastruct. Pathol.*, 1983; 4 : 197-204.
- [70] ORDONEZ N.G., KHORSAND J., AYALA A.G., SNEIGE N. : Oat cell carcinoma of the urinary tract. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer*, 1986 ; 58 : 2519-2530.
- [71] HELPAP B. : Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. *Cancer*, 2002 ; 95 : 1415- 1420.
- [72] BLOMJOUS C.E., VOS W., SCHIPPER N.W., DE VOOGT H.J., BAAK J.P., MEIJER C.J. : Morphometric and flow cytometric analysis of small cell undifferentiated carcinoma of the bladder. *J. Clin. Pathol.*, 1989 ; 42 : 1032-1039
- [73] SAINT-ANDRE J.P., GUYETANT S. : Système des cellules neuroendocrines. In *Encycl. Med. Chir. Endocrinologie-nutrition*. Paris, Elsevier, 2000 ; 9.
- [74] TETU B., RO J.Y., AYALA A.G., JOHNSON D.E., LOGOTHETIS C.J., ORDONEZ N.G. : Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer*, 1987 ; 59 : 1803-1809.
- [75] COLTART R.S., STEWART S., and BROWN C.H. : Small cell carcinoma of the bronchus : a rare cause of haematuria from a metastasis in the urinary bladder. *J. R. Soc. Med.*, 1985 ; 78 : 1053-1054.

- [76] SANTIS W.F., BILLINGS E.J., DEWOLF W.C. : Metastatic merkel cell tumor to bladder presenting as an encroachment tumor with gross hematuria. *Urology (Online)*, 1999 ; 54 : 163.
- [77] WATINE J., CHARET J.C. : Primary small-cell bronchial cancer : value of serum tumor markers in the prognostic evaluation. *Presse Med.*, 1999 ; 28 : 1541-1546.
- [78] TORDJMAN G., BELAICHE J., CHAGNON J.P., LAUNAY J.M., ROUCAYROL A.M., CATTAN D. : Tumeurs carcinoïdes digestives. in *Encycl. Med. Chir. Gastro-entérologie*. Paris, Elsevier, 1999; 14.
- [79] ANGULO J.C., LOPEZ J.I., SANCHEZ-CHAPADO M., SAJR W., MONTIE J.E., PONTES E.J., REDMAN B., FLAHERTY L., GRIGNON D.J. : Small cell carcinoma of the bladder. A report of two cases with complete remission and a comprehensive literature review with emphasis on therapeutic decisions. *J Urol Pathol*, 1996; 5 : 1-19.
- [80] SENGELOV L., VON DER MAASE H. : Radiotherapy in bladder cancer. *Radiother. Oncol.*, 1999 ; 52 : 1-14.
- [81] CULINE S. : Update on the medical treatment of urologic tumors. *Bull Cancer*, 2000 ; 87 : 71-75.
- [82] KIM H.L., STEINBERG G.D. : The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *J. Urol.*, 2000 ; 164 : 627-632.
- [83] CHENG D.L., UNGER P., FORSCHER C.A., FINE E.M. : Successful treatment of metastatic small cell carcinoma of the bladder with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin therapy. *J. Urol.*, 1995 ; 153 : 417-419.

- [84] OESTERLING J.E., BRENDLER C.B., BURGERS J.K., MARSHALL F.F., EPSTEIN J.I. : Advanced small cell carcinoma of the bladder. Successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer*, 1990 ; 65 : 1928-1936.
- [85] MOERTEL C.G., KVOLS L.K., O'CONNELL M.J., RUBIN J. : Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*, 1991 ; 68 : 227-232
- [86] MITRY E., ROUGIER P. : The treatment of undifferentiated neuroendocrine tumors. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2001 ; 37 : 47-51.
- [87] GARROW G.C., GRECO F.A., HAINSWORTH J.D. : Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin. Oncol.*, 1993 ; 20 : 287-291.
- [88] LO RE G., CANZONIERI V., VERONESI A., DAL BO V., BARZAN L., ZANCANARO C., and TROVO M. : Extrapulmonary small cell carcinoma : a single-institution experience and review of the literature. *Ann. Oncol.*, 1994 ; 5 : 909-913.
- [89] MITRY E., BAUDIN E., DUCREUX M., SABOURIN J.C., RUFIE P., APARICIO T., LASSER P., ELIAS D., DUVILLARD P., SCHLUMBERGER M., ROUGIER P. : Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer*, 1999 ; 81 : 1351-1355.
- [90] DAVIS M.P., MURTHY M.S., SIMON J., WISE H., MINTON J.P. : Successful management of small cell carcinoma of the bladder with cisplatin and etoposide. *J. Urol.*, 1989 ; 142 : 817.

- [91] MACKEY J.R., AU H.J., HUGH J., VENNER P. : Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J. Urol.*, 1998 ; 159 : 1624- 1629 .
- [92] LOHRISCH C., MURRAY N., PICKLES T., SULLIVAN L. : Small cell carcinoma of the bladder : long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer*, 1999 ; 86 : 2346-2352.
- [93] BASTUS R., CABALLERO J.M., GONZALEZ G., BORRAT P., CASALOTS J., GOMEZ DE SEGURA G., MARTI L.I., RISTOL J., and CIRERA L. : Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy : results in five cases. *Eur. Urol.*, 1999 ; 35 : 323-326.
- [94] OBLON D.J., PARSONS J.T., ZANDER D.S., WAJSMAN Z. : Bladder preservation and durable complete remission of small cell carcinoma of the bladder with systemic chemotherapy and adjuvant radiation therapy. *Cancer*, 1993 ; 71 : 2581-2584.
- [95] THEODORE C., BUI M., COURT B., FIZAZI K., WILBAULT P., TERRIER-LACOMBE M. : High cure in locally advanced neuroendocrine urinary bladder cancer with combined modality treatments containing etoposide and cisplatin chemotherapy. The institut Gustave Roussy experience. In *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002.
- [96] *Histologie, les tissus*, Poirier et Coll, Masson 2006 Figure 3.17.
- [97] J.P SAINT-ANDRE, F. DUPRE, F. CHENUE, S.GUYETANT ; *Histopathologie des tumeurs neuro-endocrines ; Laboratoire d'anatomie Pathologique CHU 49033 Angers* p 101-109

- [98] S.VINCENDEAU, A. DE LAJARTE-THIROUARD, K. BENSALAH, F. GUILLE, J.PATARD ; différenciation neuroendocrine des tumeurs de la vessie ; Prog. Urol., 2003 ; 13 : 375-384.
- [99] Histologie, les tissus, Poirier et Coll, Masson 2006 []
- [100] ADVANCES C., MOTTET N., CHAPUIS H., DAGUES F., BEN NAOUM K., LOUIS J.F., COSTA P., MART Y-DOUBLE C., NAVRATIL H. Tumeur neuroendocrine de vessie à propos d'un cas. Revue
- [101] DOMINGUEZ MOLINERO J.F., MARTINEZ TORRES J.L., GOMEZ JIMENEZ J., PALAO YAGO F., VERGARA ALCAIDE E., ZULUA-GA GOMEZ A. Myasthenia gravis as paraneoplastic syndrome in small cell tumor of the bladder. Actas Urol. Esp., 1997, 21, 268-271.
- [102] Chekrine T, De Bari B, Cassier P, Kulisa M, Chapet O, Mornex F. Carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie : à propos d'une observation et revue de littérature. Cancer Radiother. 2011 Jun;15(3):250-3. PubMed | Google Scholar
- [103] Elktaibi A, Nasri A, Oukabli M, Bernoussi Z, Bouzidi AA, Mahassini N. Carcinome neuroendocrine à petites cellules de la vessie : une entité anatomoclinique rare et agressive. J Afr Cancer Afr J Cancer. 2013;5:237-9. PubMed | Google Scholar
- [104] Nadler A1, Cukier M, Rowsell C, Kamali S, Feinberg Y, Singh S, Law CH; Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumors; Virchows Arch. 2013 May;462(5):501-5.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريضى هد في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 06

سنة: 2018

الأورام العصبية الصماوية للمثانة:

بصدد خمس حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 05 يناير 2018

من طرفه

السيد: محمد الخليفة

المزاد في: 25 أكتوبر 1991 بأمستردام

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام العصبية - السرطان - المثانة - العلاج - التنبؤ.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: لونيس بنسليمان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرف

السيد: ياسين نويبي

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: علي إكن

أعضاء

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: حسن الريحاني

أستاذ في علم الأورام الطبية